

UNIVERSITÉ DE MONTRÉAL

ANALYSE HISTOMORPHOMÉTRIQUE DE LA COLONNE VERTÉBRALE PORCINE
INSTRUMENTÉE AVEC UNE AGRAFE INTRAVERTÉBRALE

ALEJANDRA MEJIA JARAMILLO
INSTITUT DE GÉNIE BIOMÉDICAL
ÉCOLE POLYTECHNIQUE DE MONTRÉAL

MÉMOIRE PRÉSENTÉ EN VUE DE L'OBTENTION
DU DIPLÔME DE MAÎTRISE ÈS SCIENCES APPLIQUÉES
(GÉNIE BIOMÉDICAL)

MAI 2018

UNIVERSITÉ DE MONTRÉAL

ÉCOLE POLYTECHNIQUE DE MONTRÉAL

Ce mémoire intitulé :

ANALYSE HISTOMORPHOMÉTRIQUE DE LA COLONNE VERTÉBRALE PORCINE
INSTRUMENTÉE AVEC UNE AGRAFE INTRAVERTÉBRALE

présenté par : MEJIA JARAMILLO Alejandra

en vue de l'obtention du diplôme de : Maîtrise ès sciences appliquées

a été dûment accepté par le jury d'examen constitué de :

Mme PÉRIÉ-CURNIER Delphine, Doctorat, présidente

Mme VILLEMURE Isabelle, Ph. D., membre et directrice de recherche

M. AUBIN Carl-Éric, Ph. D., membre et codirecteur de recherche

Mme NAULT Marie-Lyne, MD, Ph. D., membre

DÉDICACE

“La utopía está en el horizonte. Camino dos pasos, ella se aleja dos pasos. Camino diez pasos y el horizonte se corre diez pasos más allá. Por mucho que camine nunca la alcanzaré. ¿Entonces para qué sirve la utopía? Para eso, sirve para caminar”

Fernando Birri

« L’utopie est à l’horizon. Je m’approche de deux pas, elle s’éloigne de deux pas. J’avance de dix pas et l’horizon s’enfuit dix pas de plus. Peu importe combien je marche, jamais je ne l’atteindrai. À quoi sert l’utopie? Elle sert à cela : à cheminer »

Fernando Birri

REMERCIEMENTS

Je voudrais commencer par remercier chaleureusement ma directrice, Dre Isabelle Villemure de m'avoir choisie en tant que femme, ingénieure et colombienne, comme son étudiante, de m'avoir confié ce projet et de m'avoir accompagnée tout au long de ces deux années de maîtrise. Merci d'avoir ouvert cette porte pour moi et, en compagnie de mon co-directeur Dr Carl-Éric Aubin, de m'avoir guidée tout le long du projet. Je ne peux que vous exprimer ma gratitude, car je me suis toujours sentie très bien encadrée. Vous avez su me guider sur le bon chemin et me donner tous les outils nécessaires pour réussir, me permettant de m'épanouir dans ce projet et d'acquérir des compétences tant au niveau professionnel que personnel. Un grand merci à vous deux.

En deuxième lieu, je suis très reconnaissante à Irene Londoño de m'avoir accueillie au Laboratoire de Mécanobiologie Pédiatrique et d'avoir fait ce grand transfert de connaissances sur les techniques histologiques. Merci d'ailleurs de m'avoir souvent accompagnée dans le développement de mes expériences. J'ai grandement apprécié ces moments de partage. Merci de m'avoir toujours aidée et encouragée quand j'ai eu besoin, sans mentionner la chance que j'ai eue de pouvoir utiliser mon adoré espagnol avec vous (Muchas gracias doña Irene!).

En troisième lieu, je voudrais remercier toutes les personnes avec qui j'ai eu l'occasion de travailler/partager au Centre de recherche du CHU Sainte-Justine, ainsi qu'à Polytechnique Montréal. Plus particulièrement à Cristiane Caouette, merci de m'avoir aidée à mieux élucider la partie de modélisation de mon projet avec ta grande expertise, et à Juliette Pelletier pour son excellent travail, compromis et efficacité lors de son stage d'été, qui a été d'une grande aide pour l'avancement de mon projet.

En quatrième lieu, un immense merci à tous ceux et celles qui m'ont très gentiment aidée dans la relecture et correction du français/anglais du tout premier brouillon de ce mémoire. Un grand merci à Hélène Michon pour avoir lu et corrigé la plus grande partie, mais aussi à Sara Arias, Anne-Laure Ménard, Irene Lonoño, Greg Speleta, Nikita Cobetto, Cristiane Caouette, Leonardo Ruiz, Juliana Mejia et Natalia Mejia pour avoir pris de votre temps et m'avoir donné vos commentaires et suggestions, ils ont été très précieux pour moi.

Je souhaite aussi remercier tous les amis que j'ai rencontrés tout au long de ces deux années à Montréal; merci de votre soutien moral toujours très pertinent. Enfin, je voudrais également remercier ma famille qui, de loin, m'a accompagnée et m'a supportée dans chaque étape depuis ma belle Colombie. Merci également à Arthur Ruellan pour avoir été mon compagnon d'aventure.

Sans toutes ces personnes, cette expérience n'aurait pas été la même. Merci, que tout ce que vous avez fait vous revient multiplié!

RÉSUMÉ

La scoliose est une déformation de la colonne vertébrale dans les trois plans de l'espace dont la forme la plus courante est la scoliose idiopathique adolescente (SIA). Selon l'amplitude de la déformation initiale et du potentiel de croissance restant, la déformation peut progresser et causer des problèmes vitaux, au niveau du système respiratoire, par exemple. Le traitement de la SIA vise à empêcher la progression de la courbure et dépend, entre autres, du degré de la déformation initiale. Les courbures de plus de 45° sont sujettes à une chirurgie correctrice avec une instrumentation rigide, généralement combinée à une fusion vertébrale. Cette chirurgie est très invasive et inclut plusieurs risques et complications chez ces jeunes patients. Par conséquent, des nouvelles approches, se basant principalement sur la modulation de croissance (ou loi de Hueter-Volkman), sont actuellement en développement. Un exemple de ces nouvelles approches a été développé il y a quelques années dans le cadre d'un projet de thèse. Il s'agit d'une agrafe intravertébrale exploitant le potentiel de croissance vertébral et agissant simultanément sur les deux plaques de croissance de chaque vertèbre. Cet implant a été testé dans un modèle porcin avec une approche inverse. Les résultats de cette étude ont montré que l'implant a réussi l'induction d'une scoliose chez les animaux expérimentaux. Néanmoins, les effets locaux sur les tissus entourant l'implant restent à caractériser. L'objectif général de ce mémoire était d'exploiter le matériel expérimental disponible pour mieux comprendre les effets locaux de l'agrafe intravertébrale.

Une première étude histologique a été réalisée sur les vertèbres porcines (T7-T8-T9, segment testé) préalablement instrumentées avec l'agrafe intravertébrale (n=7, groupe expérimental) et contrôles (n=4, groupe contrôle). Ces vertèbres ont été préparées pour mesurer le taux de croissance moyen (TCM) et les paramètres suivants pour l'évaluation de l'histomorphométrie des plaques de croissance : l'épaisseur moyenne (EM) des zones proliférative et hypertrophique, la hauteur moyenne des cellules hypertrophiques (HM) ainsi que la densité linéaire des cellules prolifératives (DL). Chaque plaque croissance a été analysée en trois régions: (1) gauche (ou côté non-instrumenté dans le groupe expérimental); (2) centrale; et (3) droite (ou côté instrumentée dans le groupe expérimental). Les mêmes analyses ont été faites sur les vertèbres adjacentes à l'instrumentation (T11 et T12, segment adjacent) pour les deux groupes : expérimental et contrôle. Les résultats ont été comparés en utilisant la différence entre les régions 1 et 3 (Dif-

R1R3) pour les deux groupes à l'aide d'une analyse ANOVA à un facteur contrôlé pour des mesures répétées ($p < 0.05$).

Les résultats de cette première série d'expériences ont montré une augmentation significative de la Dif-R1R3 pour tous les niveaux testés du groupe expérimental par rapport au groupe contrôle, pour le TCM (1.4 ± 0.7 $\mu\text{m}/\text{jour}$ et 0.5 ± 0.2 $\mu\text{m}/\text{jour}$, pour les trois niveaux combinées) et l'EM de la zone hypertrophique (5.0 ± 2.9 μm et 1.4 ± 0.9 μm , respectivement pour les trois niveaux combinées). Par ailleurs, cette Dif-R1R3 a été aussi significativement augmentée dans le groupe expérimental pour la HM au niveau T7, la DL au niveau T8, et l'EM de la zone proliférative aux niveaux T7 et T8. Ces résultats ont confirmé l'efficacité de l'implant pour moduler la croissance des vertèbres du côté instrumenté. Cette modulation a été traduite au niveau de la plaque de croissance par une diminution dans les paramètres histomorphométriques des zones hypertrophique et proliférative, mais seulement à certains niveaux rachidiens. La diminution dans ces paramètres pourrait être associée à la rigidité des zones proliférative et hypertrophique. Ces deux zones ont été observées comme les moins rigides de la plaque de croissance et sont, par conséquent, celles qui expérimentent la plus grande déformation sous compression. Pour le niveau adjacent, aucune courbure compensatoire n'a pas été détectée; les résultats n'ont montré aucune différence significative dans les paramètres évalués.

Une deuxième étude a permis d'évaluer qualitativement l'histologie du disque intervertébral (DIV) des deux segments, testé et adjacent, provenant des deux groupes. Le système de notation histologique de Rutges a été utilisé afin d'évaluer le niveau de dégénérescence du DIV. Les résultats de cette étude ont montré un DIV sain ou avec une dégénérescence légère dans 100% des disques du groupe contrôle pour les deux régions 1 et 3. Pour le groupe expérimental, tous les DIVs ont présenté, dans la région 1, une dégénérescence modérée ou sévère. Dans la région 3, 7.1% des DIVs ont été évalués comme légèrement dégénérés, 35.7% avec une dégénérescence modérée, alors que 50% des disques ont présenté une dégénérescence sévère ou même complète. Pour les niveaux adjacents, les DIVs des deux groupes ont présenté des scores totaux très bas (entre 0 et 1 la plus part), indiquant la préservation de la santé à ce niveau. La dégénérescence observée au niveau testé est possiblement causée par un encombrement du disque dû à son épaisseur chez les porcs (deux fois plus mince que chez les humains) et à l'épaisseur de la dent de l'agrafe. Dû à ces limites, le modèle animal utilisé n'a pas permis de valider complètement les effets de l'implant sur le DIV. Par ailleurs, un placement incorrect de l'implant peut également

accentuer ce processus de dégénérescence. Par conséquent, des améliorations seraient requises, entre autres, au niveau de l'épaisseur des dents de l'agrafe et de son positionnement par rapport au DIV, ainsi que de la taille et du positionnement des vis, pour assurer la préservation de la santé des disques.

Les résultats obtenus dans cette étude permettent de conclure sur certains aspects contribuant au développement d'implants sans fusion. En premier lieu, l'agrafe intravertébrale permet une modulation de croissance locale chez les vertèbres instrumentées. Cette modulation a été confirmée au niveau de la plaque de croissance à partir d'une réduction du TCM local du côté de l'implant, et des changements significatifs dans les paramètres histomorphométriques. Cependant, les effets de ce nouveau dispositif sur le DIV n'ont pas pu être complètement validés, principalement à cause de l'épaisseur du DIV du modèle animal utilisé. À cet effet, des analyses supplémentaires seraient nécessaires afin d'évaluer l'impact inhérent de l'implant sur les disques. Toutes ces informations sont d'intérêt pour améliorer et développer de nouveaux implants, qui empêcheraient la progression de certaines pathologies musculo-squelettiques chez les enfants et adolescents.

ABSTRACT

Scoliosis is a 3D spinal deformity, presenting curvature(s) in the coronal plane but also vertebral rotation in the transverse plane and an altered sagittal profile. Its more common form is the Adolescent Idiopathic Scoliosis (AIS). Depending on the initial magnitude of the deformity and on the remaining growth potential, the curvature can progress to eventually affect vital systems, such as the lungs. AIS treatments aim at preventing curve progression and depend on the initial curvature, among other factors. Curves over 45° will undergo surgery with rigid instrumentation of the spine, often combined with vertebral fusion. This is a very invasive procedure, which includes surgical risks and causes severe complications for these young patients. Therefore, efforts are being made to develop new alternatives, based on the mechanical modulation of bone growth (or Hueter-Volkman law). One of these new alternatives was developed a few years ago as part of a thesis project. This implant consists of an intra-vertebral staple that harnesses the entire growth potential of given vertebrae while acting on both vertebral growth plates. It was tested on a porcine model with the inverse approach. The results of this study successfully showed an induction of scoliosis in the experimental animal subjects. However, the effects of the implant on the surrounding spinal tissues remain to be characterized. The overall objective of this project was to exploit the experimental data to better understand the local effects of this intra-vertebral staple.

First, a histological study was done using the porcine vertebrae (T7-T8-T9, tested segments) previously instrumented with the intra-vertebral staple (n=7, experimental group) and the control vertebrae (n=4, control group). These vertebrae were prepared for measurement of average growth rate (AGR) and histomorphometric parameters including heights of the proliferative (PZH) and hypertrophic (HZH) zones, hypertrophic cells height (CH) and the number of proliferative chondrocytes per column (CC). Each growth plate was analyzed in three regions: (1) left (or non-instrumented side in the experimental group); (2) central; and (3) right (or instrumented side in the experimental group). The same analyses were completed on the adjacent vertebrae (T11 and T12, adjacent segments) for both groups: experimental and control. Results for all analyses were compared for the two groups as the difference between regions 1 and 3 (Dif-R1R3) using a one-way ANOVA for repeated measures ($p < 0.05$).

The results of this first series of experiments showed a significantly higher Dif-R1R3 for all tested segments of the experimental group compared with the control one for the AGR (1.4 ± 0.7 $\mu\text{m}/\text{jour}$ and 0.5 ± 0.2 $\mu\text{m}/\text{jour}$, respectively all levels combined) and HZH (5.0 ± 2.9 μm and 1.4 ± 0.9 μm , respectively all levels combined). Moreover, this Dif-R1R3 was also significantly higher in the experimental group for the CH at T7 level, the CC at T8 level, and for the PZH at T7 and T8. These results confirm the potential of the implant to modulate vertebral growth over the instrumented side. This modulation was translated in the growth plate as a decrease in histomorphometrical parameters of hypertrophic and proliferative zones, although not in all tested segments. The changes on these parameters could be associated with the stiffness of the proliferative and hypertrophic zones. These two zones have been characterized as the less rigid growth plate zones, hence the ones that experiences the greatest deformation under compression. On the other hand, no significant changes were found for all analyses in the adjacent segments between the experimental and control group. Indeed, no compensatory curvature was detected at this level.

A second study allowed to qualitatively evaluate the histology of the intervertebral disc (IVD) from the two segments, tested and adjacent, of both groups. This analysis was done using the Rutges histological score system to characterize the degeneration level on the IVD. The results showed that a healthy IVD or slightly degenerated in 100% of control IVDs for both regions 1 and 3. Furthermore, in the experimental group, all IVDs presented a moderate or severe degeneration in region 1. In region 3, 7.1% of IVDs were found with a slight degeneration, 35.7% with a moderate degeneration, whilst 50% of IVDs presented a severe or even complete degeneration. At the adjacent segments, the IVDs from both groups presented the lowest scores (between 0 and 1 mostly), indicating health preservation at this level. The observed degeneration at the tested level was possibly caused by a congestion of the IVD space due to its reduced thickness in pigs (half as thick as that of humans), combined with the thickness of the prong from the staple. Due to these limits, the animal model used for this analysis did not allow the complete validation of implant's effects on the IVD. Furthermore, an inaccurate placement of the implant might highlight this degeneration process. Therefore, improvements would be needed on the thickness of the prongs and their placement relative to the IVD, as well as on the length of screws and their respective positioning in order to ensure the preservation of IVD health.

The results from this study allow conclusions on some aspects towards the development of fusionless implants. The intra-vertebral staple could modulate vertebral growth, and this modulation was supported at the growth plate level by a reduction in the AGR and significant changes in the histomorphometric parameters. However, the effect of this new device on the preservation of IVD could not be completely validated, mainly because of the relative thickness of the disc of the animal model used. Therefore, further analyses would be needed in order to better understand the inherent effects of the implant on the IVD. All this information is of interest to improve and develop new implants, which will prevent the evolution of progressive musculoskeletal conditions in children and adolescents.

TABLE DES MATIÈRES

DÉDICACE.....	III
REMERCIEMENTS	IV
RÉSUMÉ.....	VI
ABSTRACT	IX
TABLE DES MATIÈRES	XII
LISTE DES TABLEAUX.....	XV
LISTE DES FIGURES.....	XVI
LISTE DES SIGLES ET ABRÉVIATIONS	XXI
LISTE DES ANNEXES.....	XXII
INTRODUCTION.....	1
CHAPITRE 1 REVUE DE LA LITTÉRATURE.....	2
1.1 Anatomie de la colonne vertébrale.....	2
1.1.1 Vertèbres	3
1.1.1.1 Croissance osseuse	5
1.1.1.2 Environnement mécanique.....	8
1.1.2 Disque intervertébral	12
1.1.2.1 Noyau pulpeux (NP).....	12
1.1.2.2 Anneau fibreux (AF)	13
1.1.2.3 Plaque d'extrémité cartilagineuse (PEC)	13
1.1.2.4 Comportement mécanique.....	13
1.1.2.5 Dégénérescence du DIV	15
1.2 Scoliose	17
1.2.1 Pathomécanisme et progression de la scoliose idiopathique adolescente	19

1.2.2	Traitement	21
1.2.2.1	Traitement sans fusion	21
1.2.2.2	Évaluation expérimentale de nouvelles agrafes	28
1.3	Modélisation biomécanique par éléments finis de la scoliose	32
CHAPITRE 2	RATIONNELLE DU PROJET	39
2.1	Objectif général	40
2.2	Objectifs spécifiques	40
2.3	Questions de recherche.....	40
2.4	Organisation du mémoire	40
CHAPITRE 3	ARTICLE 1 : MECHANOBIOLOGICAL ANALYSIS OF PORCINE SPINES INSTRUMENTED WITH INTRA-VERTEBRAL STAPLES	42
3.1	Présentation de l'article	42
3.2	Abstract	43
3.3	Introduction	44
3.4	Materials and methods	45
3.4.1	Tissue collection.....	45
3.4.2	Histological analyses.....	47
3.4.2.1	Histological staining and mounting.....	47
3.4.2.2	Growth plate analyses	48
3.4.3	Statistical analyses.....	48
3.5	Results	49
3.6	Discussion	52
3.7	References	55

CHAPITRE 4	ÉTUDE ADDITIONNELLE EN RELATION AVEC LES EFFETS DE L'AGRAFE INTRAVERTEBRALE SUR LE DISQUE INTERVERTEBRAL DU RACHIS PORCIN INSTRUMENTÉ	59
4.1	Introduction	59
4.2	Méthodologie	60
4.2.1	Préparation des tissus et colorations histologiques	60
4.2.2	Analyse du DIV	61
4.3	Résultats	63
CHAPITRE 5	DISCUSSION GÉNÉRALE	66
CHAPITRE 6	CONCLUSIONS ET RECOMMANDATIONS	71
BIBLIOGRAPHIE		73
ANNEXES		85

LISTE DES TABLEAUX

Table 3-1. Growth plate parameters (three regions combined) for tested and adjacent segments of control and experimental groups (mean value \pm SEM). AGR: average growth rate. HZH: hypertrophic zone height. PZH: proliferative zone height. CH: hypertrophic cells height. CC: number of proliferative chondrocytes per column.....	49
Tableau 4-1. Système de notation histologique Rutges, excluant l'élément sur la structure de la matrice du NP. Brève description de chaque note et du type de coloration utilisée pour chaque élément analysé. AF: anneau fibreux. NP: noyau pulpeux. PEC : plaque d'extrémité cartilagineuse. H&E: Hématoxyline et Éosine. Saf-O : Safranine-O.	62

LISTE DES FIGURES

Figure 1-1. Vue sagittale de la colonne vertébrale. La courbure naturelle de la colonne varie entre convexe vers l'avant dans les régions cervicales et lombaire et concave vers l'avant pour les régions thoracique et sacrale (modifiée de [7]).	2
Figure 1-2. Composantes d'une vertèbre type et fonctions principales (Modifiée de [10]).	4
Figure 1-3. Caractéristiques distinctives des vertèbres au niveau cervical, thoracique et lombaire (modifiée de [10]).	5
Figure 1-4. Emplacement des différents centres d'ossification d'une vertèbre : au canal neuro-central (vert), aux apophyses (rouge), et aux plaques de croissance épiphysaires (bleu). Par ailleurs, on observe les différentes zones composant une PC marquée à la Toluidine bleu (x20. Modifiée de [17], [10]).	7
Figure 1-5. Composants du DIV. Section du disque (a) vue coronale, (b) vue transversale, et (c) diagramme de la disposition de lamelles dans l'AF. AF : Anneau fibreux, PCE : plaque d'extrémité cartilagineuse, POE : plaque d'extrémité osseuse, NP : noyau pulpeux (modifiée de [41]).	13
Figure 1-6. Transmission des efforts du NP à l'AF et la PEC (Modifiée de [48])	14
Figure 1-7. Principaux changements morphologiques dans la dégénérescence du DIV : (a) détérioration ou même disparition de la PEC, (b) perte de l'organisation de la structure du NP, (c) perte de la démarcation de la frontière NP/AF, et perte des lamelles annulaires.	16
Figure 1-8. Trois types des fissures pouvant se créer lors de la dégénérescence du DIV : (a) délamination, (b) fissure radiale, (c) lésion du rebord périphérique. Le tissu affecté est montré en noir (modifiée de [43]).	17
Figure 1-9. Test de flexion d'Adam avec un scoliomètre pour l'identification d'une déformation rotationnelle au niveau de la cage thoracique (Modifiée de [2]).	18
Figure 1-10. Angle de Cobb pour la mesure du degré de la déformation du rachis (modifiée de [1]).	18

- Figure 1-11. Échelle de Risser. Un niveau 0 sur l'échelle Risser correspond à l'absence d'une apophyse iliaque, et un niveau 5 correspond à une apophyse fusionnée sur toute sa longueur, ce qui est en relation avec la fin de la croissance du patient (modifiée de [1]).....19
- Figure 1-12. Correction de la déformation à partir de la modulation de la croissance avec une technique sans fusion (modifiée de [76]).22
- Figure 1-13. Radiographie coronale d'un patient avec des tiges de croissance, contenant des ancrs dans les parties supérieures et inférieures des tiges attachées aux vertèbres (modifiée de [79]).23
- Figure 1-14. Implant sans fusion de type VEPTR pour le traitement d'une scoliose congénitale. Deux implants sont entre les côtes et le bassin pour la distraction du rachis, et un autre est entre les côtes afin d'expandre le volume du poumon gauche (modifié de [73]).24
- Figure 1-15. Radiographie coronale de la technique Shilla. Trois niveaux des vertèbres ont été instrumentés (vis pédiculaires fixées aux tiges -flèche blanche-). Les vis supérieures et inférieures (flèche rouge) correspondent aux vis du Shilla qui ne sont pas fixes et aux tiges et qui permettent la croissance longitudinale (modifiée de [79]).25
- Figure 1-16. Radiographies coronales d'une instrumentation avec agrafes vertébrales en Nitinol entre T7 et L2. Correction d'une déformation de 38° après (a) 1 an et (b) 3 ans d'insertion (Modifiée de [84]).26
- Figure 1-17. Radiographie coronales montrant la courbure principale de 40° d'une scoliose idiopathique juvénile qui a été progressivement corrigée pendant plus de 48 mois après l'attachement (via une approche antérieure des vertèbres) d'un *tether* entre T6 et T12 (modifiée de [85]).27
- Figure 1-18. Déformation globale de la queue de rat implantée avec le positif développé par Schmid E. et al. (2008). Les cinq photos montrent l'évolution de la courbure dans le temps (Modifiée de [90]).29
- Figure 1-19. Dispositif épiphysaire intravertébral sans fusion agissant sur les PCs supérieures des vertèbres instrumentées (Modifiée de: [91]).30

Figure 1-20. Image fluoroscopique intra-opératoire du positionnement de l'agrafe intravertébrale. La hauteur de l'implant est ajustée pendant la chirurgie. Deux vis sont utilisées pour fixer l'implant aux vertèbres. IVD indique le disque intervertébral (modifiée de [6]).	31
Figure 1-21. Radiographies coronales des rachis porcins après (A) 1 semaine et (B) 12 semaines d'être instrumentés avec la nouvelle agrafe intravertébrale. (C) image fluoroscopique de la région déformée excisée à la fin de l'étude (modifiée de [6]).	32
Figure 1-22. Schéma d'une unité fonctionnelle du modèle 3D de la colonne vertébrale développé par Villemure et al. (2002), incluant la croissance vertébrale, ainsi que la modulation de la croissance (modifiée de [95]).	34
Figure 1-23. MEF personnalisé des deux patients pour l'estimation et la prédiction des dommages potentiels dans la moelle épinière et les nerfs spinaux. La moelle épinière est montrée à côté afin d'avoir une meilleure visualisation (modifiée de [108]).	35
Figure 1-24. (a) Vues coronale et latérale du MEF pour simuler l'instrumentation de la colonne vertébrale avec une corde flexible, et la modulation de la croissance avec ce dispositif. (b) Simulations numériques de 2 ans post-opératoires après instrumentation (la cage thoracique, le bassin et les ligaments ne sont pas montrés pour fins de clarté) avec une tension de 200 N pour les trois configurations des vis testées : latérale, antérieure et triangulaire (modifiée de [110]).	36
Figure 1-25. MEF de la colonne vertébrale porcine (T1-T15, L1-L6) intégrant à la fois la biomécanique et la modulation de croissance des vertèbres. Vue (a) latérale et (b) coronale, (c) DIV et ses composants, (d) vertèbre L6 avec les détails des zones de la PC (modifiée de [99]).	37
Figure 1-26. Progression de l'angle de Cobb suite à l'induction de la scoliose avec <i>tether</i> (semaine 0 à 10), à la correction intra-opératoire, et à la correction de la courbure avec la croissance (semaine 20) avec un <i>tether</i> (modifiée de [99]).	38
Figure 2-1. Résumé de l'organisation du mémoire.	41
Figure 3-1. Intra-vertebral staple with 0.5 mm thick dual prongs with an approximate penetration of 5 mm. Intraoperative fluoroscopic image of implants insertion site (Image modified from [30]). GP: growth plate.	46

Figure 3-2. Vertebra-disc-vertebra blocks collected for both tested (blocks 1 and 2) and adjacent (block 3) segments of the porcine thoracic spine (coronal plane view). In each block, the corresponding analyzed GPs and its respective regions (left, center and right).....47

Figure 3-3. Difference in average growth rates (AGR, $\mu\text{m}/\text{day}$) between regions 1 and 3 (Dif-R1R3) for both experimental (Exp.) and control (Cont.) vertebrae of the tested segments (levels T7, T8 and T9). The difference Dif-R1R3 was significantly higher for the three50

Figure 3-4. (a) Hypertrophic (HZH) and (b) proliferative (PZH) zones height (μm) in the tested segments. A significantly higher Dif-R1R3 was found for all tested levels (T7, T8, T9) for the HZH when comparing the experimental group (Exp.) with the control one (Cont.). This Dif-R1R3 was also significantly higher at levels T7 and T8 for PZH (* $p<0.05$).51

Figure 3-5. (a) Hypertrophic cells height (CH, μm) and (b) number of proliferative chondrocytes per column (CC, cells/100 μm) in the tested segments. A significantly increased Dif-R1R3 was found for CH at T7 level, and for CC at T8 level (* $p<0.05$).51

Figure 4-1. Score total de dégénérescence évalué à partir du système de notation histologique de Rutges. 0 : DIV sain et 10 : DIV complètement dégénéré. Dans le groupe contrôle, 25% des disques ont été évalués comme sains, tandis que 75% ont présenté une dégénérescence légère dans les deux régions 1 et 3. Pour le groupe expérimental, 78.6% des DIVs ont présenté une dégénérescence modérée et 21.4% une dégénérescence sévère dans la région 1. Dans la région 3, 7.1% des DIVs ont été évalués comme légèrement dégénérés, 35.7% avec une dégénérescence modérée, alors que 50% des disques ont présenté une dégénérescence sévère ou même complète. Cont : groupe contrôle. Exp : groupe expérimental.....64

Figure 4-2. Exemples types de coupes de disques obtenues pour chacune des catégories de score total de Rutges. (a) 0 pour un DIV sain, (b) 1 à 3 pour une dégénérescence légère, (c) 4 à 6 pour une dégénérescence modérée, (d) 7 à 9 pour une dégénérescence sévère, et (e) 10 pour une dégénérescence complète. Pour chaque catégorie, une image de chaque élément évalué est présentée (de la gauche vers la droite): PEC (5X), morphologie de l'AF et frontière AF/NP (2.5X, une image est présentée pour ces deux éléments), cellularité du NP (20X), et coloration de la matrice NP (20X). PEC : plaque d'extrémité cartilagineuse. AF : anneau fibreux. NP : noyau pulpeux. La flèche jaune pointe vers un groupe normal de cellules dans le NP, tandis que les flèches rouges pointent vers des amas irréguliers de cellules.65

- Figure 5-1. Images μ CTs des vertèbres instrumentées avec l'agrafe intravertébrale. (Gauche) DIV présentant une dégénérescence modérée : les dents de l'implant sont placées entre le DIV et le deuxième centre d'ossification (cercle bleu). (Droite) DIV présentant une dégénérescence sévère : les dents de l'implant rentrent davantage dans les vertèbres et touchent les PECs (cercle rouge).....68
- Figure 0-1. Différence du taux de croissance moyen entre les régions 1 et 3 (Dif-R1R3) pour le groupe contrôle (cont.) et expérimental (exp.). AGR : taux de croissance moyen (sigles en anglais).85
- Figure 0-2. Dif-R1R3 de l'épaisseur moyenne de la zone (a) hypertrophique (HZH, pour ces sigles en anglais) et (b) proliférative (PZH, pour ces sigles en anglais). Aucune différence significative n'a été observée.....86
- Figure 0-3. Dif-R1R3 (a) de la hauteur de cellules hypertrophiques (CH, pour ces sigles en anglais), et (b) du nombre de chondrocytes par colonne dans la zone proliférative (CC, pour ces sigles en anglais). Aucun changement significatif n'a été trouvé dans ces analyses.....86
- Figure 0-4. Résultats de l'analyse histologique de notation de Rutges pour les DIVs du segment adjacent (T11-T12). Tous les disques de ces niveaux étaient sains, ou présentent une dégénérescence légère.87
- Figure 0-1. Représentation des nœuds composant une vertèbre dans le MEF. Le nœud postérieur demeure fixe afin de ne pas affecter l'attachement des ligaments et de la cage thoracique. .89
- Figure 0-2. Ratio du nouveau/ancien rayon des vertèbres. Vue supérieure. Le rayon ancien correspond à celui initial du MEF, et le nouveau à celui du modèle porcin expérimentalement testée.90

LISTE DES SIGLES ET ABRÉVIATIONS

AIS	Adolescent idiopathic scoliosis
AF	Anneau fibreux
AGR	Average growth rate
ASME	American society of mechanical engineers
CC	Number of proliferative chondrocytes per column
CH	Hypertrophic cell height
Dif-R1R3	Difference between results for region 1 and region 3
DIV	Disque intervertébral
EMGA	Ethylene Glycolmethacrylate
HZH	Hypertrophic zone height
H&E	Hematoxylin and Eosin-Y
IVD	Intervertebral disc
MEF	Modèle par éléments finis
MMA	Methylmetacrylate
NP	Noyau pulpeux / nucleus pulposus
PC	Plaque de croissance
PEC	Plaque d'extrémité cartilagineuse
PZH	Proliferative zone height
Saf-O	Safranin-O
SIA	Scoliose idiopathique adolescente
TC	Taux de croissance
TCM	Taux de croissance moyen
VEPTR	Vertical expandable prosthetic titanium rib

LISTE DES ANNEXES

ANNEXE A – RÉSULTATS DES ANALYSES HISTOLOGIQUES POUR LE SEGMENT ADJASCENT.....	85
ANNEXE B – AJUSTEMENT DE LA GÉOMÉTRIE D'UN MODÈLE PAR ÉLÉMENTS FINIS DU RACHIS PORCIN.....	88

INTRODUCTION

La scoliose est une déformation dans les trois dimensions de l'espace de la colonne vertébrale, avec des courbures dans le plan coronal accompagnées d'une rotation des vertèbres et d'une modification des courbures sagittales [1]. Elle peut être classifiée dépendamment de sa cause en quatre catégories principales : idiopathique, congénitale, neuromusculaire, et syndromique. La scoliose idiopathique représente la majorité de cas des différents types de scoliose dont les principaux sont : infantile (0-3 ans), juvénile (3 à 10 ans) ou adolescente (10 ans et jusqu'à la fin de la croissance). La scoliose idiopathique adolescente couvre près de 90% des cas de scoliose [2]. Chez certains enfants dont la courbure scoliotique est sévère ou progresse rapidement, une chirurgie est nécessaire pour redresser la colonne vertébrale à l'aide d'une instrumentation rigide et d'une fusion vertébrale [3]. Cette chirurgie est invasive et présente des risques et conséquences chez ces jeunes patients comme une mobilité rachidienne réduite, une perte de sensation de la zone instrumentée, de la douleur ainsi que des problèmes avec le contrôle de la douleur [4].

De nouvelles approches sans fusion sont actuellement en développement pour corriger la scoliose de façon précoce, i.e. pendant la poussée de croissance pubertaire [5]. En contrôlant les forces appliquées localement sur les plaques de croissance vertébrales, ces approches permettent de moduler la croissance des vertèbres afin de corriger progressivement la scoliose tout en préservant la mobilité du rachis. Les agrafes vertébrales sont un exemple de ces nouvelles approches. Ces agrafes agissent en appliquant une pression locale sur les plaques de croissance épiphysaires des vertèbres du côté convexe de la courbure scoliotique dans le but de permettre aux vertèbres du côté concave de rattraper la croissance, diminuant ainsi la cunéiformisation vertébrale. Cependant, l'influence de ces nouvelles techniques sur la santé du disque intervertébral demeure mal définie, surtout à long terme. Une nouvelle agrafe intravertébrale a été récemment développée afin d'agir simultanément sur les deux plaques de croissance, puis testée sur un modèle porcin. L'effet global de l'implant sur la courbure vertébrale a été évalué expérimentalement [6], mais ses effets locaux sur les tissus rachidiens restent à caractériser.

CHAPITRE 1 REVUE DE LA LITTÉRATURE

1.1 Anatomie de la colonne vertébrale

La colonne vertébrale est composée de 33 os, dont sept correspondant aux vertèbres cervicales, 12 aux vertèbres thoraciques, cinq aux lombaires, cinq aux segments sacraux fusionnés, et quatre pièces coccygiennes fusionnées, comme montré à la Figure 1-1.

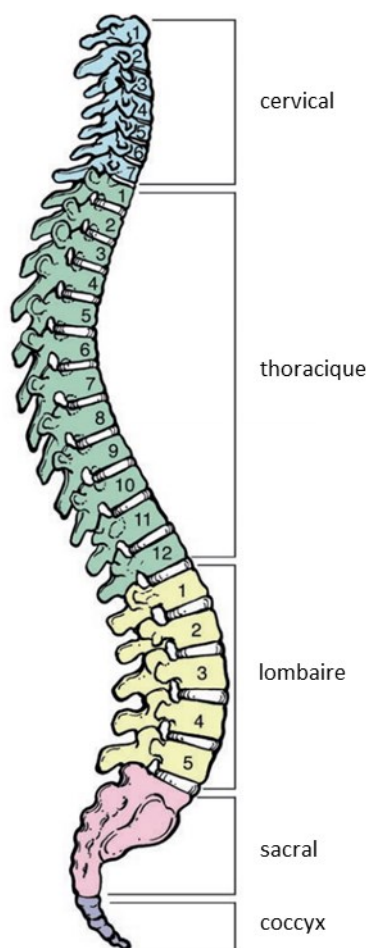


Figure 1-1. Vue sagittale de la colonne vertébrale. La courbure naturelle de la colonne varie entre convexe vers l'avant dans les régions cervicales et lombaire et concave vers l'avant pour les régions thoracique et sacrale (modifiée de [7]).

Les différentes vertèbres sont articulées entre elles par des disques intervertébraux, sauf dans le cas des deux premières vertèbres cervicales et aux niveaux sacral et coccygien [8]. Par ailleurs, la colonne vertébrale présente des courbures naturelles dans le plan sagittal. Aux niveaux cervical et lombaire, on retrouve une lordose puis, aux niveaux thoracique et sacral-coccyx, une cyphose. Ces courbures naturelles jouent un rôle important dans l'équilibre, la flexibilité, l'absorption et la distribution des contraintes et, en même temps, permettent de garder la rigidité adéquate et la stabilité au niveau des articulations intervertébrales [9].

La colonne vertébrale a trois fonctions biomécaniques fondamentales :

1. Transférer les charges résultantes du poids des segments humains (la tête, le tronc, ou le poids soulevé par le pelvis) et provenant des mouvements de ces segments.
2. Permettre les mouvements physiologiques du tronc dans l'espace.
3. Protéger la moelle épinière, via l'enveloppe créée par le canal rachidien.

Les mouvements de flexion/extension, inclinaison latérale et rotation axiale que la colonne vertébrale peut effectuer se font grâce à l'ensemble des disques intervertébraux, des articulations entre plusieurs vertèbres, des structures ligamentaires ainsi qu'à l'action des muscles.

1.1.1 Vertèbres

La Figure 1-2 présente les composantes typiques d'une vertèbre. La première composante (partie antérieure) est le corps vertébral qui a entre autres comme fonction de supporter les charges gravitaires, c'est-à-dire le poids du corps qui se situe au-dessus de chaque vertèbre. Ensuite, on retrouve l'arc vertébral qui se situe derrière le corps vertébral, avec lequel il forme le canal contenant la moelle épinière. Au niveau postérieur du plan coronal, on observe quatre apophyses articulaires, deux supérieures et deux inférieures; ainsi que deux apophyses transverses et une apophyse épineuse. Les apophyses transverses et l'épineuse sont le point d'ancrage des muscles et, par conséquent, permettent le transfert de charges et les mouvements des vertèbres. Inversement, les apophyses articulaires, se projetant vers le haut ou vers le bas, limitent les mouvements dans certaines directions [10].

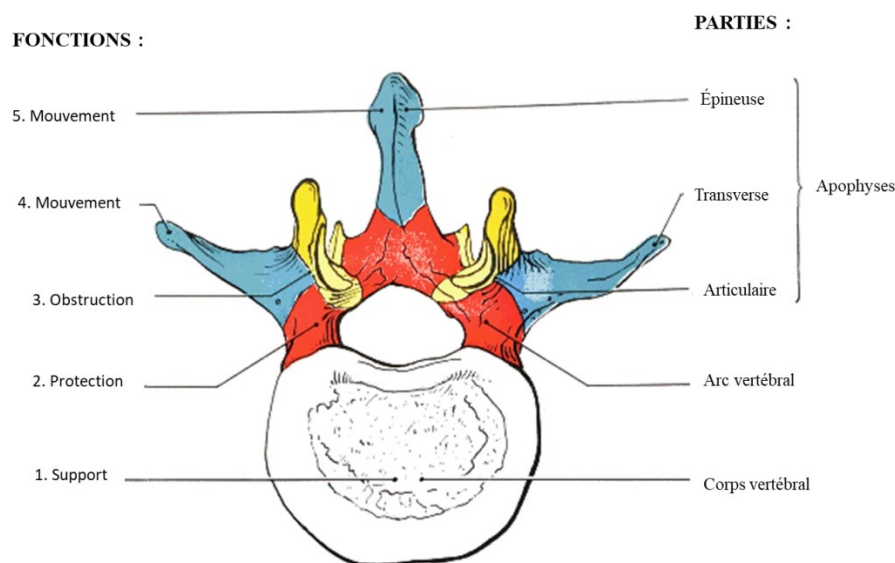


Figure 1-2. Composantes d'une vertèbre type et fonctions principales (Modifiée de [10]).

Les vertèbres changent en forme et en taille le long du rachis afin d'empêcher ou favoriser certains mouvements, et d'assurer le support des charges (Figure 1-3). De cette façon, les corps vertébraux au niveau cervical et lombaire ont un diamètre médial supérieur à celui antéro-postérieur, tandis qu'au niveau thoracique ces deux diamètres sont à peu près les mêmes. Par ailleurs, les surfaces supérieures et inférieures des corps vertébraux thoraciques et lombaires sont plates.

D'autre part, les apophyses épineuses sont courtes et bifides au niveau cervical; elles sont longues et avec une forme triangulaire (pointant vers le bas) au niveau thoracique; et oblongues dans la région lombaire. Les apophyses articulaires au niveau cervical ont une forme cylindrique qui aide au support des charges, tandis qu'au niveau thoracique et lombaire leur partie supérieure est derrière les pédicules, et leur partie inférieure est en face de la lamina (partie de l'arc vertébral). Ces apophyses au niveau lombaire visent à faciliter ou limiter certains mouvements. En ce qui concerne les apophyses transverses, dans la région cervicale elles pointent latéralement vers le bas et l'avant. Dans la région thoracique, elles sont dirigées latéralement vers le haut et l'arrière et elles contiennent une facette articulaire pour s'attacher aux côtes. Enfin, au niveau lombaire, ces apophyses se dirigent latéralement étant plus longues et minces [10][11].

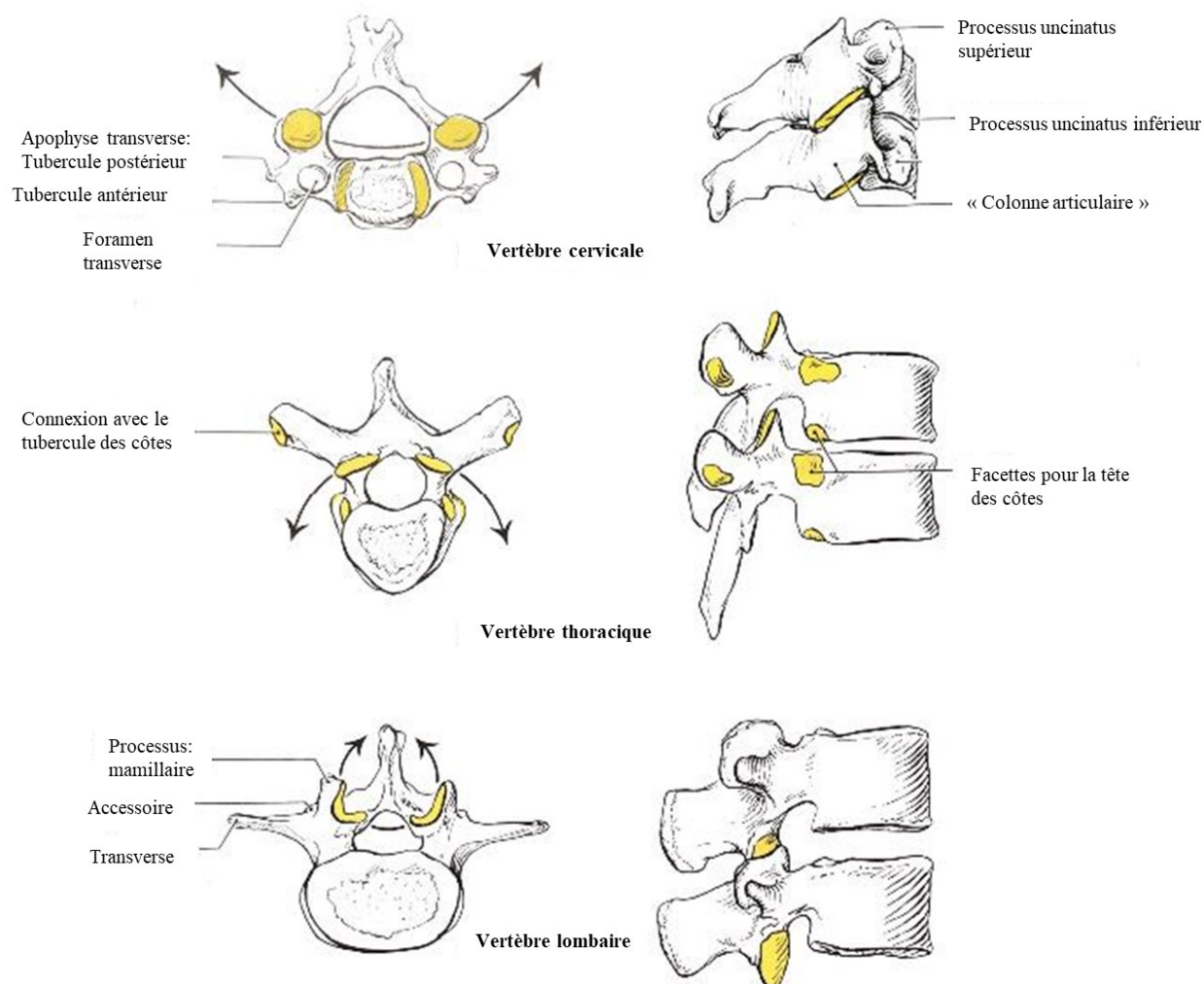


Figure 1-3. Caractéristiques distinctives des vertèbres au niveau cervical, thoracique et lombaire (modifiée de [10]).

1.1.1.1 Croissance osseuse

Les vertèbres contiennent plusieurs centres d'ossification (Figure 1-4). Le premier se situe dans le canal neuro-central et permet la croissance bilatérale des pédicules et des corps vertébraux. Le deuxième centre d'ossification se trouve aux extrémités des vertèbres, permettant ainsi l'expansion des apophyses. Enfin, le dernier centre d'ossification est situé dans les parties proximale et distale du corps vertébral (entre le disque intervertébral et le corps vertébral) et c'est ces plaques de croissance épiphysaires (PCs) qui sont en charge de la croissance longitudinale de la colonne vertébrale [12].

La croissance longitudinale paraît être symétrique entre les PCs supérieure et inférieure [13]. Le rachis atteint à peu près une augmentation de 52% de sa longueur entre la naissance et l'âge de 5 ans [13], moment où la croissance devient plus stable et d'approximativement 5 cm/année jusqu'à l'âge de 10 ans. Pendant la puberté un pic de croissance est encore présent. Chez les filles, ce pique est autour de 11 et 13 ans et chez les garçons autour de 13 et 15 ans. Par ailleurs, il est estimé que pendant l'adolescence les PCs augmentent environ de 0.8 et 1.1 mm/année au niveau thoracique et lombaire [14], respectivement, ce qui correspondrait à une croissance totale de 2mm/vertèbre dans cette phase de développement. Quand la croissance osseuse est terminée, tous ces centres d'ossification deviennent fusionnés. L'âge de fusion dépend de chaque centre, par exemple, dans le cas du canal neuro-central la fusion a lieu autour de 9 ans, tandis que pour les centres aux apophyses c'est autour de 12 ans, et pour les PCs épiphysaires aux alentours de 14 ans en moyen [14].

La PC épiphysaire, avasculaire et aneurale, est formée des chondrocytes submergés dans une matrice extracellulaire composée majoritairement par collagène, protéoglycanes, agrécanes, décorine, biglycanes, entre autres. Ces chondrocytes sont organisés dans trois zones différentes: zone de réserve, zone proliférative, et zone hypertrophique (Figure 1-4). Les proportions de chaque zone dépendent de l'espèce. Chez les espèces de grande taille, la zone de réserve peut occuper plus de 50% de la hauteur totale de la PC [15], alors que chez les espèces de petite taille, comme par exemple chez les rats, elle peut occuper entre 6 et 9% de la hauteur totale [16].

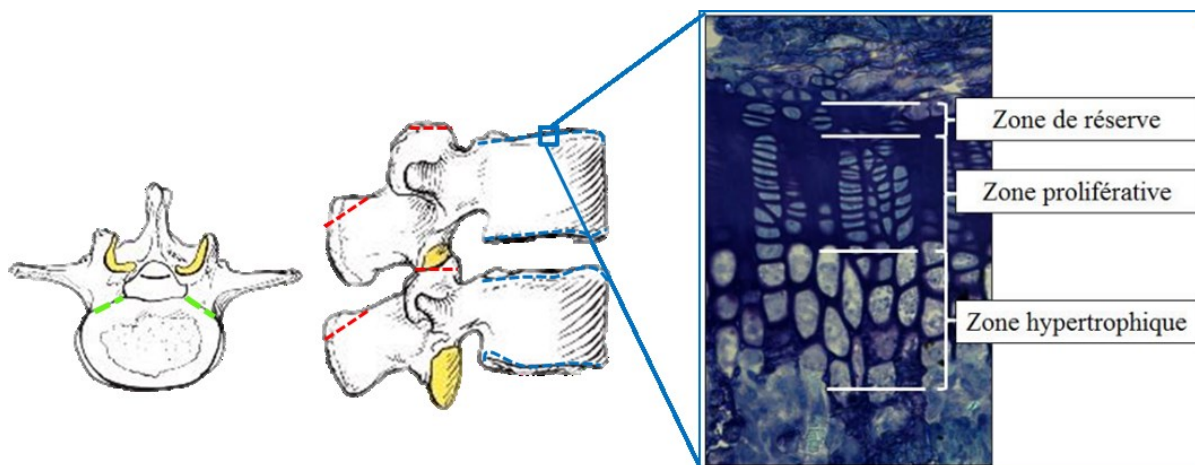


Figure 1-4. Emplacement des différents centres d'ossification d'une vertèbre : au canal neuro-central (vert), aux apophyses (rouge), et aux plaques de croissance épiphysaires (bleu). Par ailleurs, on observe les différentes zones composant une PC marquée à la Toluidine bleu (x20).
Modifiée de [17], [10]).

1.1.1.1.1 Zone de réserve :

La zone de réserve est la zone la plus éloignée du disque intervertébral, et elle est composée de chondrocytes de petite taille qui agissent comme des cellules souches avec un taux de réplication très bas [18]. Ces cellules sont responsables de l'organisation en colonnes des chondrocytes dans la zone proliférative et, en conséquence, de la croissance unidirectionnelle de l'os, probablement grâce à la sécrétion des facteurs de croissance [19]. Par ailleurs, cette zone est aussi la zone d'approvisionnement de la zone proliférative [20].

1.1.1.1.2 Zone proliférative :

La zone proliférative correspond à la zone de division cellulaire. Les chondrocytes de cette zone ont une forme aplatie, plus large que longue. Cette division se fait à un taux élevé et les cellules s'alignent en colonnes le long de l'axe longitudinal de l'os, correspondant aussi à l'axe de la croissance [19]. Cependant, les chondrocytes se divisent dans la direction perpendiculaire à la direction de croissance osseuse. Le nombre de cellules dans la zone proliférative et leur taux de division ont une relation directe avec le taux de croissance [17]. Après un certain nombre de

divisions, les chondrocytes perdent leur capacité à se diviser et entrent dans un état d'hypertrophie.

1.1.1.1.3 Zone hypertrophique :

Dans la zone hypertrophique, les chondrocytes augmentent leur volume en direction du disque intervertébral et, à la jonction ostéo-chondrale, ils subissent l'apoptose. La calcification s'opère par la suite grâce à la présence des vaisseaux sanguins [16]. Une corrélation positive entre le volume final des chondrocytes hypertrophiés et le taux de croissance a été démontrée [21].

Ainsi, la croissance osseuse a lieu grâce au passage des chondrocytes à travers ces trois zones de différenciation qui mène à la calcification de la matrice et l'apoptose cellulaire. Ce processus est contrôlé par différents éléments comme la nutrition, des facteurs cellulaires ou endocrines, l'environnement mécanique qui entoure l'os, entre autres [22], [18].

1.1.1.2 Environnement mécanique

L'environnement mécanique qui entoure les vertèbres joue un rôle important dans leur croissance longitudinale. Cette modulation mécanique de la croissance osseuse est connue sous le nom de « la loi de Hueter-Volkman ». Cette loi implique que la croissance de l'os immature peut être diminuée ou arrêtée avec l'application soutenue de pression sur les plaques de croissance et, inversement, qu'elle peut être accélérée avec une diminution de pression sur les plaques. Une augmentation de la hauteur des corps vertébraux a été rapportée, par exemple, lors de longues périodes d'immobilisation avec un plâtre des patients pour le traitement de la scoliose [23]. De la même façon, l'une des manifestations plus évidentes de la scoliose correspond à une cunéiformisation vertébrale qui est due à une application asymétrique des forces sur les vertèbres [24]. Cependant, même si les forces de compression sont les plus souvent mentionnées quand il s'agit de la modulation mécanique de la croissance, il a été découvert que les forces de tension, torsion et flexion ont également une influence dans le développement longitudinal, angulaire et rotationnel de l'os [25].

Plusieurs études ont été réalisées afin d'évaluer les effets des forces sur les os en croissance, et ce en utilisant des chargements statiques ou dynamiques. L'une de mesures principales pour connaître l'impact de l'environnement mécanique sur la croissance de vertèbres correspond au taux de croissance (TC). Ce TC peut être mesuré de plusieurs façons, à partir de la longueur de

l'os tel que mesuré sur des radiographies calibrées, ou sur l'os *post-mortem* [26]. Le TC peut également être mesuré à partir du front de calcification de l'os en utilisant des fluorochromes [27]. À partir de deux injections d'un fluorochrome, faites dans deux moments différents, il est possible de mesurer la distance entre deux fronts de calcification et, en divisant par le temps entre les deux injections, d'obtenir le TC.

Akyuz E. et al. (2006) [28] ont réalisé une étude de compression dynamique et statique sur des vertèbres caudales de rats. Dans cette étude, ils ont appliqué une compression asymétrique de 55% de la masse corporelle (avec une fréquence de 1 Hz pour le chargement dynamique). Suite à des mesures radiographiques, ils ont pu constater, en comparant le côté concave avec le côté convexe des vertèbres, que le groupe dynamique a eu une réduction du TC de 60%, et le groupe statique en a eu une de 45%. Par ailleurs, Stokes I. et al. (2007) [29] ont rapporté une réduction de 40% du TC des vertèbres caudales de rat pour une compression statique de 0.2 MPa, et de 18% pour une compression de 0.1 MPa, en comparant aux vertèbres adjacentes. De manière similaire, Cancel M. et al. (2009) [30] ont trouvé une réduction du TC de 29% des vertèbres caudales chargées avec la même intensité de compression statique (0.2 MPa) comparé au groupe contrôle. Valteau B. et al. (2011) [31] ont comparé les effets des charges statiques (0.2 MPa) et dynamiques (0.2 MPa \pm 30%, 0.1 Hz) appliquées sur des vertèbres de rats. Les auteurs de cette étude ont trouvé une réduction du TC d'à peu près 21% dans les deux groupes statique (30.5 ± 1.2 $\mu\text{m}/\text{jour}$) et dynamique (30.4 ± 1.8 $\mu\text{m}/\text{jour}$) par rapport aux vertèbres contrôles (38.4 ± 1.6 $\mu\text{m}/\text{jour}$). De la même façon, Ménard A-L. et al. (2014) [32] ont aussi étudié les effets des chargements dynamiques (0.2 \pm 100% MPa, 0.1 Hz) sur des vertèbres de rats. Le TC dans cette étude a été trouvé réduit d'approximativement 17% dans le groupe chargé (29.2 ± 0.3 $\mu\text{m}/\text{jour}$) par rapport au groupe contrôle (35.1 ± 1.8 $\mu\text{m}/\text{jour}$). Suite à cette étude, Ménard A-L. et al. (2015) [33] ont évalué les effets du retrait de la charge. Pour ce faire, ils ont appliqué soit une charge statique (0.2 MPa), ou dynamique (0.2 \pm 30% MPa, 0.1 Hz) pendant 15 jours, et ensuite ils l'ont retirée pendant 10 jours pour une analyse du TC. Les résultats de cette analyse ont montré une réduction du TC autour de 18% pour le groupe statique, et autour de 15% pour le groupe dynamique. Cette étude a permis d'observer le phénomène de rattrapage de croissance qui a lieu une fois la cause de réduction retirée, observant une accélération de la croissance de l'os d'à peu près 1 à 4% par rapport à sa courbe de croissance normale.

Song D. et al. (2009) [34] ont mené une étude avec une agrafe appliquant une compression entre plusieurs vertèbres de chèvres qui a montré une diminution significative de 44% du TC dans la région de l'agrafe comparé avec celui de la région sans implant d'une même vertèbre instrumentée. Wakula Y. et al. (2012) [35] ont réalisé une étude similaire avec une agrafe, cette fois-ci sur des vertèbres porcines. Ils ont trouvé une diminution significative de 43% du TC dans la région de l'implant pour le groupe expérimental comparé au groupe contrôle.

Les effets de l'environnement mécanique sur les vertèbres et leur croissance peuvent aussi inclure l'évaluation histomorphométrique de la PC. Différents paramètres caractérisent cette évaluation histomorphométrique: l'épaisseur de la PC et de chacune de ses zones, le nombre de chondrocytes en prolifération, ou la hauteur de ceux-ci dans la zone hypertrophique [32], [31]. Ces mesures se font grâce à la visualisation de la PC au microscope lors de colorations histologiques avec la toluidine bleu, la safranine, la hématoxyline et l'éosine, entre autres [36], [32], [31]. Stokes I. et al. (2007) ont, par exemple, évalué sur des vertèbres caudales de rats, les effets de l'application d'une compression statique de 0.1 MPa. Ils ont trouvé, en comparant avec les vertèbres adjacentes (groupe contrôle), une réduction de 26% dans la hauteur totale de la PC, et de 5% dans la hauteur des chondrocytes dans la zone hypertrophique, tandis qu'une réduction de 9% a été observée dans le nombre de cellules de la zone proliférative. Par ailleurs, une augmentation dans le taux de prolifération de chondrocytes de 19% a été également constatée dans cette étude.

De manière similaire, Cancel M. et al. (2009) dans leur étude sur des vertèbres caudales des rats chargées en compression (0.2 MPa) ont pu constater une réduction de 25% de l'épaisseur totale de la PC par rapport au groupe contrôle. Par ailleurs, n'ayant pas un consensus sur quel type de chargement (statique ou dynamique) était plus convenable pour la modulation de la croissance, Valteau B. et al. (2011), comme mentionné auparavant, ont comparé ces deux types de chargements pour évaluer le TC de l'os, mais aussi l'histomorphométrie des vertèbres caudales de rats en croissance. Ils ont observé une réduction significative de 32% et 19% dans le nombre de chondrocytes en prolifération dans les groupes statique et dynamique, respectivement, comparé au groupe contrôle. De plus, une réduction significative dans la hauteur des chondrocytes de la zone hypertrophique de 25% et 15% pour le groupe statique et dynamique, respectivement, a été aussi observée. En ce qui concerne l'épaisseur totale de la PC, ils ont trouvé une réduction significative de 20% pour le groupe statique et de 11% pour le groupe dynamique.

Ainsi, les deux types de chargements étaient efficaces pour moduler la croissance vertébrale, mais le chargement dynamique est l'approche la plus conservatrice envers les différentes zones de la plaque de croissance.

Ménard A-L. et al. (2014) ont aussi évalué les changements dans la PC lors de leur étude sur les effets des chargements dynamiques sur des vertèbres de rats. Ils ont pu constater que pour un chargement de $0.2 \pm 30\%$ MPa (0.1 Hz), la hauteur de la PC était significativement réduite dans le groupe chargé ($167.5 \pm 7.0 \mu\text{m}$) par rapport au groupe contrôle ($201.9 \pm 13.9 \mu\text{m}$). De plus, une diminution significative a été également observée dans la hauteur des cellules hypertrophiques ($26.3 \pm 1.6 \mu\text{m}$ pour groupe chargé, et $30.7 \pm 0.8 \mu\text{m}$ pour le groupe contrôle). Aucune réduction significative n'a été observée pour le nombre de cellules par colonne dans la zone proliférative.

D'autres études portant notamment sur des implants sans fusion ont aussi permis de mettre en évidence les changements dans la PC dus aux forces de compression ou distraction appliquées par ces types d'implants. Bylski-Austrow D. et al. (2009) [37] ont réalisé une étude avec des porcs immatures instrumentés avec une agrafe intervertébrale au niveau thoracique. Les auteurs ont trouvé que la hauteur de la zone hypertrophique, la hauteur des cellules hypertrophiques, ainsi que leur épaisseur étaient significativement réduites du côté de l'implant pour le groupe expérimental par rapport à ce même côté pour le groupe contrôle. Ainsi, la différence entre ces deux groupes (expérimental et contrôle) dans la région instrumentée pour la hauteur de la zone hypertrophique était de $31.2 \mu\text{m}$, alors que cette différence dans la région opposée de l'implant était de $10.7 \mu\text{m}$. En ce qui concerne la hauteur et l'épaisseur des cellules hypertrophiques, la différence dans la région de l'implant était de $2.66 \mu\text{m}$ et $2.32 \mu\text{m}$, respectivement, et dans la région opposée de l'implant était de $0.82 \mu\text{m}$ et $0.41 \mu\text{m}$, respectivement. Dans une étude similaire, Carreau J. et al. (2012) [38] ont évalué l'histomorphométrie des vertèbres de trois porcs immatures instrumentées avec une agrafe intervertébrale. Dans cette étude, deux agrafes ont été introduites, compressant trois disques intervertébraux mi-thoraciques et les épiphyses correspondantes. Après 6 mois de croissance avec les agrafes, il n'y avait pas une différence concernant la hauteur de la zone hypertrophique en comparant les niveaux instrumentés avec ceux non-instrumentés, ni en comparant les côtés droit et gauche d'une même vertèbre instrumentée. Chay E. et al. (2012) [39] ont étudié deux groupes de porcs immatures qui ont subi l'induction d'une déformation de la colonne vertébrale et ensuite : quatre n'ont subi aucun autre

traitement (groupe contrôle), et cinq ont subi une correction de la déformation à l'aide d'un câble flexible (groupe expérimental). Dans cette étude, une diminution significative de la hauteur de la zone proliférative du côté concave de la courbure par rapport au côté convexe pour le groupe expérimental a été trouvée. Concernant la hauteur de la zone hypertrophique et celle des cellules de cette zone, aucune différence n'a été observée entre les deux côtés pour le groupe expérimental. Par ailleurs, les résultats de ces paramètres entre les deux groupes (contrôle et expérimental) sont restés similaires.

En termes des forces de distraction, Demirkiran G. et al. (2014) [40] ont évalué les changements dans les segments non fusionnés après instrumentation avec une tige de croissance sur des vertèbres porcines. Ils ont comparé les résultats pour le groupe instrumenté (groupe sans fusion), avec ceux du même niveau du groupe contrôle et ceux d'un groupe qui a subi une chirurgie de fusion (groupe avec fusion). Une augmentation significative de la hauteur de la zone hypertrophique du groupe sans fusion (84.20 μm), par rapport au groupe contrôle (69.78 μm) et avec fusion (66.14 μm) a été trouvée, ce qui a permis de constater le potentiel des techniques sans fusion pour préserver le potentiel de croissance du rachis.

1.1.2 Disque intervertébral

Le deuxième composant principal du rachis est le disque intervertébral (DIV), qui occupe un tiers de sa hauteur totale. Le DIV est une structure fibro-cartilagineuse qui permet le transfert et la distribution des efforts entre les vertèbres, tout en permettant leur mobilité. Il est essentiellement composé de trois structures : le noyau pulpeux (NP), l'anneau fibreux (AF) et deux plaques d'extrémité cartilagineuses (Figure 1-5). Chacun d'eux a une composition différente et, en conséquence, des fonctions mécaniques différentes.

1.1.2.1 Noyau pulpeux (NP)

Le NP est composé de fibres de collagène (en majorité de type II), de protéoglycanes, ainsi que de fluide. Les protéoglycanes avec leur charge négative permettent la liaison d'une assez grande quantité d'eau dans le NP. Une pression hydrostatique est ainsi créée à l'intérieur du noyau qui augmente en réponse des charges de compression [42]. Par ailleurs, le contenu d'eau diminue avec l'âge, ce qui veut aussi dire qu'il y a une diminution dans le contenu des protéoglycanes.

D'autre part, le réseau 3D formé par les fibres de collagène aide à maintenir la structure du NP pressurisée [43].

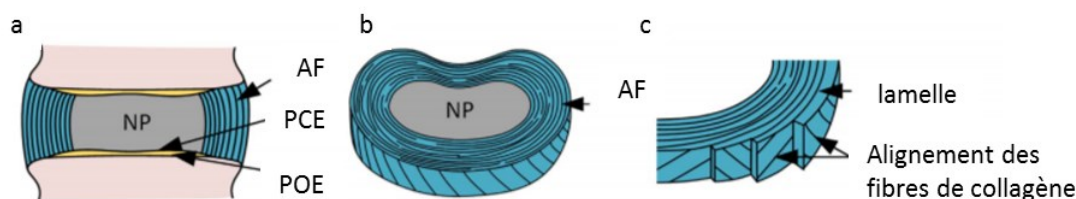


Figure 1-5. Composants du DIV. Section du disque (a) vue coronale, (b) vue transversale, et (c) diagramme de la disposition de lamelles dans l'AF. AF : Anneau fibreux, PCE : plaque d'extrémité cartilagineuse, POE : plaque d'extrémité osseuse, NP : noyau pulpeux (modifiée de [41]).

1.1.2.2 Anneau fibreux (AF)

L'AF est une structure composée d'eau, de protéoglycanes, de collagène (principalement de type I) et d'élastine. Cependant, cette composition change de l'extérieur vers l'intérieur du DIV : les protéoglycanes, l'eau, et le collagène type II augmentent, alors que le collagène type I diminue [41]. Le collagène forme des faisceaux de fibres qui créent des lamelles concentriques. Par ailleurs, il a été observé que les portions antérieure et latérale de l'AF sont plus épaisses que la partie postérieure [44].

1.1.2.3 Plaque d'extrémité cartilagineuse (PEC)

Le DIV est séparé des corps vertébraux avec la PEC. La PEC est une cape mince généralement de moins de 1 mm d'épaisseur. Cette plaque est composée majoritairement d'eau, de collagène de type I et de protéoglycanes [45]. Les fibres de collagène sont orientées parallèles aux vertèbres jusqu'à l'AF et le NP [46].

1.1.2.4 Comportement mécanique

La capacité mécanique du DIV résulte de l'agencement des trois composantes présentées ci-dessus. Sous compression, le NP transforme les charges axiales en contraintes de traction dans l'AF et la PEC, grâce à sa composition qui se comporte comme un gel pour la transmission des

efforts (Figure 1-6). Par ailleurs, le réseau créé par les protéoglycanes à l'intérieur de l'entrelacement de collagène offre une rigidité compressive au cartilage [47]. De son côté, l'AF permet d'avoir une élasticité en compression grâce à l'alignement des fibres de collagène des lamelles successives, puisqu'elles sont perpendiculaires les unes aux autres [44]. D'autre part, le collagène de type I offre une bonne résistance en tension, alors que le collagène de type II permet de résister aux grands efforts de compression. Enfin, la PEC prévient le gonflement et le taux de sortie d'eau du NP pressurisé [41].

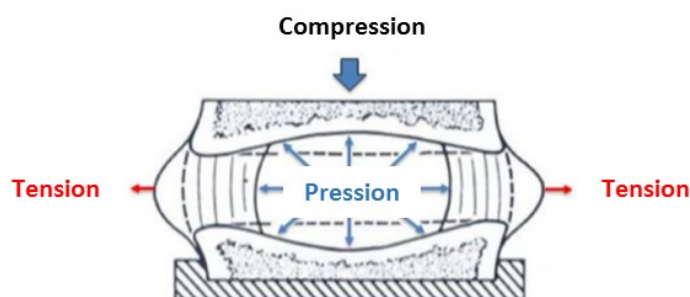


Figure 1-6. Transmission des efforts du NP à l'AF et la PEC (Modifiée de [48])

Les DIVs répondent aux chargements mécaniques, et cette réponse varie en fonction de la magnitude, de la fréquence et de la durée de la charge [49]. Il a été montré que, lors d'une compression statique ou dynamique, une interaction entre les facteurs biologiques et mécaniques définit si le tissu demeure dans un état homéostatique, s'il accumule des dommages, ou s'il se régénère dans ces conditions de chargement [49]. Des altérations dans le contenu d'eau et de protéoglycanes, dans la hauteur du disque, dans la distribution et la viabilité des cellules et dans la dégradation du collagène, entre autres, ont été déjà rapportées dans la littérature pour des disques sujets à une compression mécanique [50], [51], [52], [53]. Par exemple, Korecki L. et al. (2007) [53] ont étudié des DIVs caudaux bovins afin de comparer des chargements statiques et diurnes. Les auteurs ont trouvé que la hauteur des DIVs et le contenu d'eau ont été réduits indépendamment du type de chargement. Par ailleurs, la viabilité des cellules a été également réduite dans le NP dans le cas de la compression diurne comparé à la compression statique après huit jours de chargement. D'un autre côté, Walter B. A. et al. (2011) [54] ont évalué les effets de l'application d'une compression asymétrique sur les DIVs. Pour cette évaluation, les auteurs ont également utilisé des disques caudaux bovins qui ont été chargés de façon statique (0.2 MPa)

pendant sept jours (groupe expérimental). Les auteurs ont pu constater que ce chargement asymétrique a induit la mort de cellules de façon significative dans le côté concave de l'AF du groupe expérimental par rapport au groupe contrôle. Une augmentation significative dans le contenu en eau du côté convexe par rapport au côté concave dans le groupe expérimental a été également observée. Cependant, aucune différence dans le contenu de protéoglycanes n'a été obtenue. Des changements dans l'expression de gènes ont été également observés dans le groupe expérimental au niveau de l'AF dans cette analyse. D'autres études, comme celui de Korecki C. et al. (2008) [51], suggèrent que la compression dynamique du disque est une condition de chargement qui permet de garder sa santé, permettant sa régénérescence avec le temps. Ménard A. L. et al. (2015) [52] ont comparé les effets d'une compression statique ou dynamique sur les disques de rat en croissance. Les résultats de cette étude ont montré une diminution significative dans la hauteur des DIVs dans les deux cas par rapport au groupe contrôle. Cependant, une diminution du contenu des protéoglycanes a été observée dans le groupe statique par rapport au groupe dynamique.

1.1.2.5 Dégénérescence du DIV

La dégénérescence du DIV est une réponse anormale des cellules à une modification structurelle et/ou compositionnelle progressive dont les principales causes pourraient être associées au vieillissement, au manque de nutriments, aux charges compressives excessives ou anormales et à l'héritage génétique [43], [55]. Cette dégénérescence entraîne des changements dans les différents composants du DIV, comme une diminution dans le contenu en protéoglycanes du NP, ce qui serait considéré comme l'élément initial du processus de dégénérescence. Cette diminution mène à la transformation progressive du NP dans un tissu plus fibreux [42]. En parallèle, le contenu en eau diminue aussi d'à peu près 70% à la fois dans le NP et l'AF. Une diminution du collagène de type I a aussi été observé dans le NP ainsi que dans l'AF [17].

Les caractéristiques morphologiques considérées comme les plus importantes dans la dégénérescence du DIV sont la perte des lamelles annulaires dans l'AF, la détérioration ou même disparition de la PEC, la perte de l'organisation dans la structure du NP, et la disparition de la frontière entre le NP et l'AF (Figure 1-7) [47]. Avec la progression de la dégénérescence, les modifications structurelles et compositionnelles se manifestent par des fissures dans l'AF dans différentes directions (Figure 1-8) [42].

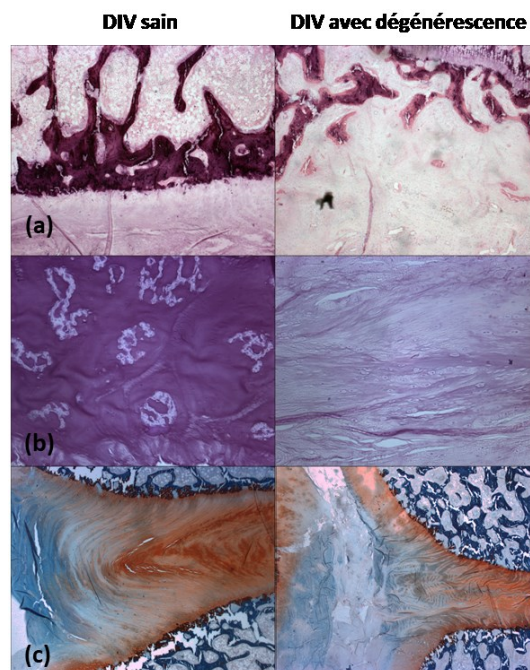


Figure 1-7. Principaux changements morphologiques dans la dégénérescence du DIV : (a) détérioration ou même disparition de la PEC, (b) perte de l'organisation de la structure du NP, (c) perte de la démarcation de la frontière NP/AF, et perte des lamelles annulaires.

Les changements dans les différents composants du DIV entraînent des modifications dans son comportement biomécanique. Par sa transition en un tissu plus fibreux, le NP devient plus rigide et, en conséquence, sa capacité d'absorber les chocs diminue, ce qui fait que le processus de dégénérescence progresse [56]. La dégénérescence a aussi un effet important sur les propriétés élastiques de l'AF comme le stress de rupture [57]. Par ailleurs, Il a été montré que ces changements dans la composition induisent une hypermobilité, grâce à une augmentation dans la flexibilité qui a lieu au début de la dégénérescence [58]. Cette augmentation globale de la flexibilité est accompagnée souvent d'une diminution dans la hauteur du DIV, ce qui mène directement à des altérations dans la relation contrainte/déformation, et indirectement contribue à l'arthrose de facettaire et à la douleur [59], [60]. Ensuite, avec la progression de la dégénérescence le tissu devient plus rigide, présentant donc une hypomobilité [58]. Concernant la PEC, la dégénérescence crée une perte d'intégrité de sa structure. Ceci mène à la concentration de contraintes, et donc à une perte de pressurisation du NP, et un changement dans le transfert des charges du NP à l'AF [61], [62].

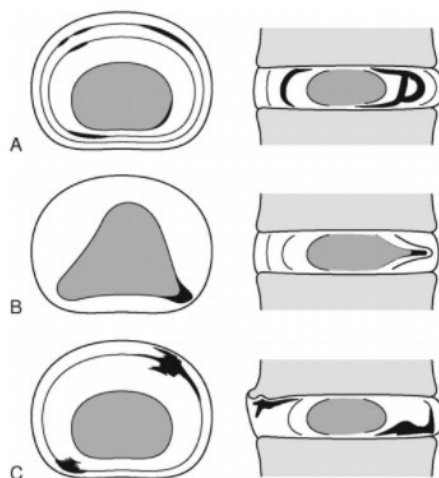


Figure 1-8. Trois types des fissures pouvant se créer lors de la dégénérescence du DIV : (a) délamination, (b) fissure radiale, (c) lésion du rebord périphérique. Le tissu affecté est montré en noir (modifiée de [43]).

1.2 Scoliose

La scoliose est une déformation dans le plan coronal de la colonne vertébrale qui est accompagnée d'une rotation des vertèbres et d'une possible modification des courbures sagittales. Elle peut être classifiée dépendamment de son origine en quatre catégories : syndromique, si la cause de la déformation est un syndrome comme celui de Marfan ou l'achondroplasie; neuromusculaire, quand il s'agit des troubles neurologiques; congénitale, quand la déformation est une conséquence d'une malformation des vertèbres; ou idiopathique, quand sa cause est inconnue [63]. La scoliose idiopathique peut être principalement divisée dans trois sous-catégories : infantile (0 à 3 ans), juvénile (4 à 10 ans) et adolescente (plus de 10 ans et jusqu'à la fin de la croissance) [64]. Elle est idiopathique dans près de 85% des cas de scoliose, avec 89% correspondant à la scoliose idiopathique adolescente (SIA), sa forme la plus courante [2], [65].

Quand un patient avec une scoliose se présente dans un centre hospitalier, des tests comme celui de flexion d'Adam, avec ou sans scoliomètre, permettront d'évaluer s'il existe un certain degré de déformation rotationnelle du rachis, à partir de l'évaluation des asymétries de la cage thoracique (Figure 1-9) [2].

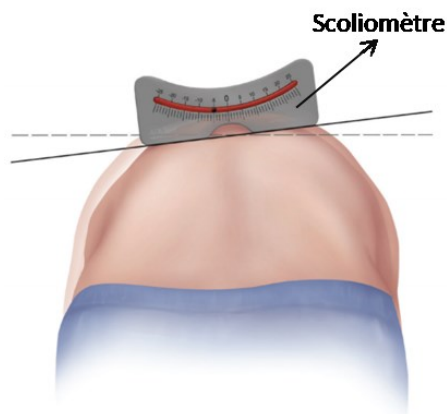


Figure 1-9. Test de flexion d'Adam avec un scoliomètre pour l'identification d'une déformation rotationnelle au niveau de la cage thoracique (Modifiée de [2]).

En plus de cette évaluation, des radiographies coronales sont nécessaires afin d'estimer le degré de la déformation. Cette estimation est faite à partir de la mesure de l'angle de Cobb. L'angle de Cobb est celui formé entre la ligne dessinée à partir du plateau supérieur de la vertèbre de début de la courbure que l'on désire mesurer et celle du plateau inférieur de la vertèbre de fin. Ces deux vertèbres (de début et de fin) correspondent aux vertèbres dont ses surfaces supérieures et inférieures ont l'inclinaison maximale par rapport l'horizontale (Figure 1-10).

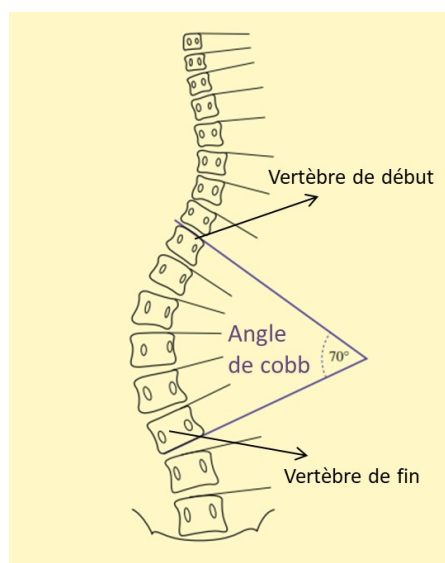


Figure 1-10. Angle de Cobb pour la mesure du degré de la déformation du rachis (modifiée de [1]).

D'autre part, afin d'estimer le potentiel de croissance rachidienne restant chez les patients, l'échelle de Risser est souvent utilisée. Elle fait référence au niveau de calcification du bassin humain comme une mesure de la maturité. Ainsi, cette échelle se base sur le niveau de progression de l'ossification sur une radiographie pelvienne qui est mesuré sur une échelle de 1 à 5 (Figure 1-11), dont 5 indique que la maturité squelettique est atteinte [66]. L'information obtenue, combinée à l'angle de Cobb, constitue la base pour décider le traitement à suivre.



Figure 1-11. Échelle de Risser. Un niveau 0 sur l'échelle Risser correspond à l'absence d'une apophyse iliaque, et un niveau 5 correspond à une apophyse fusionnée sur toute sa longueur, ce qui est en relation avec la fin de la croissance du patient (modifiée de [1]).

1.2.1 Pathomécanisme et progression de la scoliose idiopathique adolescente

L'étiologie de la scoliose idiopathique adolescente, comme son nom l'indique, est encore méconnue. Cependant, il existe un consensus général sur le fait que la scoliose idiopathique est due à une asymétrie rachidienne initiale [24], [67], [68] qui crée des chargements également asymétriques sur la colonne vertébrale. Ceci, d'après le principe de Hueter-Volkman, mènerait à une diminution de la croissance des vertèbres du côté plus chargé et une augmentation relative de cette croissance du côté moins chargé. Cette asymétrie de croissance engagerait des chargements plus élevés du côté concave par rapport au côté convexe de la vertèbre, se transformant ainsi dans un cercle vicieux qui favorise la progression de la scoliose.

De nombreuses recherches ont permis d'élucider certains facteurs de risque qui seraient associés à la progression de la courbure et qui pourraient permettre le choix d'un traitement adéquat. Par exemple, Lonstein J. et al. (1984) ont essayé de trouver une corrélation entre le pourcentage de

progression de la déformation, la courbure initiale et l'âge squelettique des patients (avec le signe de Risser) [69]. Il a été montré que pour une échelle de Risser de 0 ou 1, le pourcentage de progression est beaucoup plus élevé que pour un Risser de 2. Par ailleurs, ce pourcentage de progression serait encore plus élevé s'il s'agit d'une courbure initiale très prononcée (angle de Cobb élevé).

Il a également été possible de déterminer une corrélation entre le pourcentage de progression, la courbure initiale et l'âge du patient [70]. Ainsi, le pourcentage de progression est beaucoup plus élevé pour des enfants entre 10 et 12 ans que pour ceux entre 13 et 16 ans avec une même courbure initiale. Par ailleurs, plus la courbure initiale est élevée, plus les risques de progression sont élevés, et ce pour tous les âges. En somme, les facteurs de risque de progression de la courbure qui ont été trouvés jusqu'à présent sont : l'âge du patient, la croissance osseuse restante, le sexe du patient, la ménarche (après la ménarche les risques sont mineurs), et aussi des facteurs comme le patron de la courbure (les courbures doubles présentent plus de risques que les courbes simples), et le degré de déformation de la courbure initiale [64].

D'autres auteurs ont suggéré qu'une progression très prononcée pendant la croissance peut être liée à une croissance excessive de la partie antérieure des vertèbres (le corps vertébral) par rapport à sa partie postérieure, menant à la formation d'une lordose [68], [24]. La croissance diminuée de la partie postérieure des vertèbres empêche les corps vertébraux, au niveau antérieur, d'augmenter en hauteur, ce qui les force à tourner afin de rentrer dans l'espace qui est disponible. La diminution de la croissance au niveau postérieur a lieu dans le canal rachidien, créant une sorte d'attachement qui produit donc la rotation des corps vertébraux [68]. Par ailleurs, la posture debout chez les humains pourrait aussi être liée au pathomécanisme de la scoliose, puisqu'il semble que cette posture affaiblit la colonne vertébrale à cause de l'apparition des contraintes de cisaillement vers l'arrière auxquelles les vertèbres ne sont pas habituées, ce qui peut contribuer à la rotation et l'instabilité associées à la scoliose [24]. De plus, un autre facteur qui pourrait favoriser la progression serait le déséquilibre des courbures naturelles du rachis dans le plan sagittal (cyphoses et lordoses mentionnées précédemment). Il a été montré que la présence d'une hypercyphose pourrait mener à un déséquilibre au niveau des vertèbres et augmenter l'instabilité du rachis [67].

1.2.2 Traitement

Le traitement choisi pour une SIA dépend du degré de la courbure initiale et du potentiel de croissance rachidienne restant, en ayant toujours comme objectif d'empêcher la progression de la déformation. En général, les courbures de moins de 25° ne sont pas directement traitées, mais les patients ont un suivi chaque 6 à 12 mois avec des radiographies, afin d'évaluer s'il y a une éventuelle progression. Pour des courbures entre 25° et 45° et avec une croissance restante de moins d'un an, le traitement utilisé est un corset, qui permettra de manière optimale d'empêcher la progression de la courbure [71]. L'utilisation du corset est généralement recommandé jusqu'à ce que le patient atteigne la maturité osseuse [66]. Finalement, pour les patients ayant une déformation de plus de 45°, un traitement chirurgical est l'option recommandée.

Actuellement, le traitement chirurgical standard (arthrodèse du rachis) vise à instrumenter et fusionner certains segments de la colonne vertébrale pour corriger la déformation et la rotation vertébrale. Cependant, bien que l'approche chirurgicale de fusion ait permis la correction des courbures avec une grande déformation et la prévention d'une progression qui peut devenir dangereuse pour le patient, l'arthrodèse implique la fusion de plusieurs segments du rachis afin de former une structure osseuse solide, ce qui réduit la mobilité rachidienne chez les patients. Danielsson A. et al. (2001) ont montré que les patients ayant eu une chirurgie avec fusion ont un état de santé général significativement moins bon en comparaison avec des patients contrôles [72]. Par ailleurs, la chirurgie de fusion chez les jeunes patients mène à un tronc plus court par rapport aux autres extrémités, puisque la croissance longitudinale est empêchée [73], et affecte aussi le développement des poumons [74]. Ainsi, malgré l'utilisation courante de cette technique pour le traitement des plus grandes courbures, c'est une approche invasive, en plus d'être très coûteuse [75].

1.2.2.1 Traitement sans fusion

Plusieurs études se penchent sur de nouvelles techniques sans fusion, exploitant le principe de Hueter-Volkman dans le but de moduler la croissance vertébrale, ce qui permettra un éventuel redressement du rachis (Figure 1-12). Ces techniques sont une alternative aux traitements conventionnels, puisqu'elles peuvent être utilisées afin de retarder la fusion vertébrale, éviter l'insuffisance pulmonaire, traiter des courbures modérées, ou même empêcher la dégénérescence

au-dessus ou au-dessous des vertèbres fusionnées. Cependant, afin d'être des approches moins invasives, l'instrumentation doit cibler une approche antérieure des corps vertébraux.

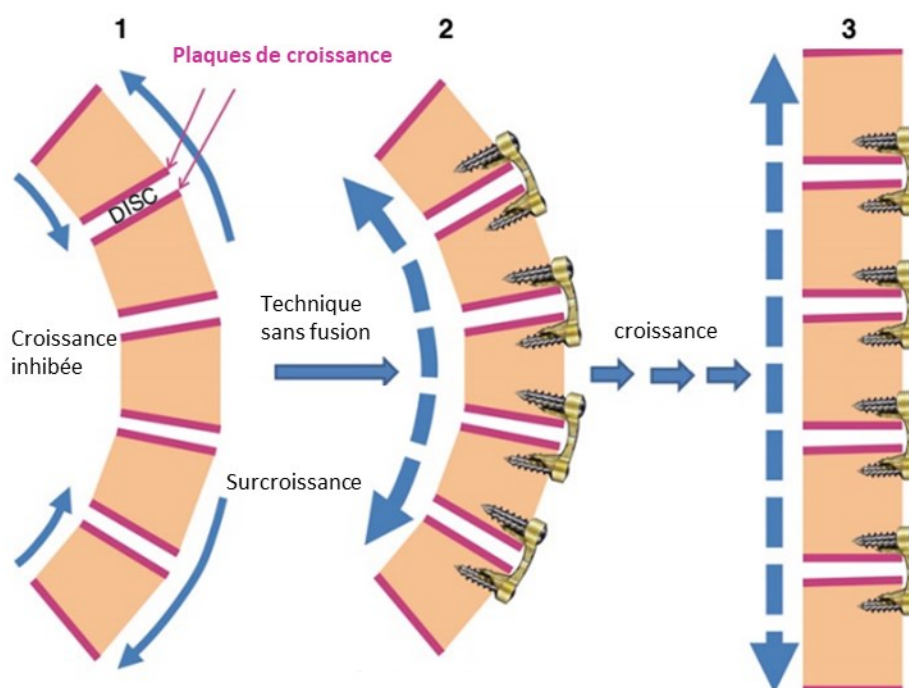


Figure 1-12. Correction de la déformation à partir de la modulation de la croissance avec une technique sans fusion (modifiée de [76]).

Les traitements sans fusion peuvent être classifiés dépendamment du type de force exercée sur les vertèbres. Ainsi, il existe présentement trois grands types des traitements sans fusion : les traitements de distraction, de croissance guidée et de compression. Néanmoins, ils peuvent également être classifiés dépendamment du type de scoliose qu'ils visent à corriger. De ce fait, les traitements de distraction et de croissance guidée sont préférentiellement utilisés pour traiter une scoliose précoce, tandis que les traitements de compression sont plutôt utilisés pour une scoliose idiopathique, spécialement pour la SIA. Une brève description de chacune de ces techniques est présentée dans les prochaines sections.

1.2.2.1.1 Traitements basés sur la distraction

Ce type de traitement est basé sur des forces de distraction appliquées le long du segment déformé avec des ancrages dans les parties supérieures et inférieures de l'implant qui s'attachent souvent au rachis, côtes, et/ou le bassin. Les tiges de croissance en sont un exemple (Figure 1-13). Akbarnia et al (2005) [77] ont montré dans une étude avec 23 patients que l'angle de Cobb moyen est passé de 82° en préopératoire jusqu'à 38° au dernier suivi. Cependant, ils ont rapporté, comme d'autres études [78], que la rigidité des deux tiges pouvait contribuer à une auto-fusion de certains segments du rachis parmi ceux qui ne devraient pas l'être [77].

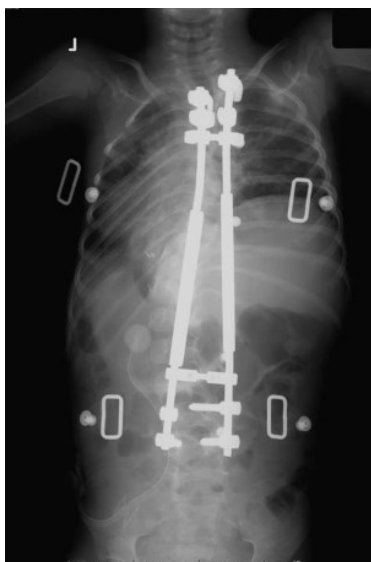


Figure 1-13. Radiographie coronale d'un patient avec des tiges de croissance, contenant des ancrages dans les parties supérieures et inférieures des tiges attachées aux vertèbres (modifiée de [79]).

Un deuxième exemple de ces techniques est la prothèse de côtes en titane verticalement extensible (VEPTR, pour ces sigles en anglais). Le VEPTR, décrit pour la première fois par Dr. Robert Campbell, vise le traitement de l'insuffisance thoracique souvent associée avec une scoliose congénitale et des côtes fusionnées. Cette technique repose donc sur un mécanisme d'expansion de l'espace disponible pour le fonctionnement et développement des poumons (Figure 1-14). Contrairement aux tiges de croissance, le VEPTR a ses ancrages attachées aux côtes, en plus des points d'ancrage au niveau inférieur du dispositif. Les dispositifs de distraction ont

besoin de plusieurs interventions afin d'allonger les appareils pour que la croissance longitudinale du tronc se fasse chez les jeunes patients. Ce genre d'interventions doit se faire tous les 6 mois, et des études ont constaté que, avec chaque nouvelle intervention, les patients augmentent de 24% les risques de complications comme les infections, sortie des vis, cyphose jonctionnelle, ou rupture de tige [79], [80].

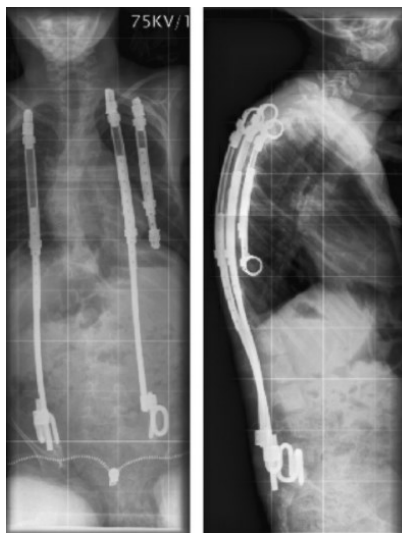


Figure 1-14. Implant sans fusion de type VEPTR pour le traitement d'une scoliose congénitale. Deux implants sont entre les côtes et le bassin pour la distraction du rachis, et un autre est entre les côtes afin d'expandre le volume du poumon gauche (modifié de [73]).

1.2.2.1.2 Traitements basés sur la croissance guidée

Les techniques basées sur la croissance guidée corrigent la déformation rachidienne à partir d'ancrage à plusieurs niveaux des vertèbres (souvent trois niveaux). Cependant, contrairement aux techniques de distraction, ces techniques laissent certaines vis libres de bouger sur les tiges afin de permettre la croissance longitudinale (Figure 1-15). Par conséquent, l'avantage par rapport aux techniques de distraction est l'élimination des chirurgies répétées pour l'allongement des tiges. McCarthy et al. (2010) [81] ont fait un suivi de 2 ans sur 10 patients instrumentés en utilisant la procédure du Shilla, un exemple de ce type de technique. La déformation moyenne initiale (qui était de 70°) a été corrigée jusqu'à 27° après 6 semaines de suivi et s'est maintenue jusqu'à la fin de l'étude. La hauteur du tronc a été augmentée de 12%. Par ailleurs, les auteurs ont insisté sur le fait que les patients traités avec cette technique ont pu éviter 49 visites à la salle

d'opérations pour des allongements de dispositifs. Néanmoins, l'un des possibles inconvénients de ces techniques est l'autofusion, à cause de la construction rigide des dispositifs, en plus d'une diminution de la croissance longitudinale par rapport aux techniques de distraction [79], [78].

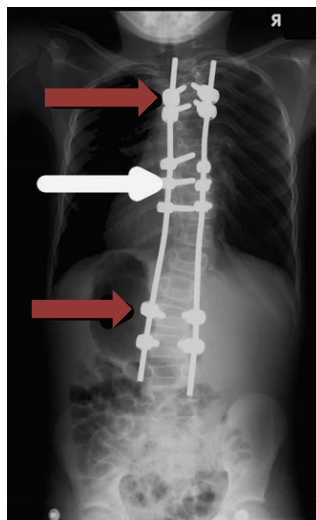


Figure 1-15. Radiographie coronale de la technique Shilla. Trois niveaux des vertèbres ont été instrumentés (vis pédiculaires fixées aux tiges -flèche blanche-). Les vis supérieures et inférieures (flèche rouge) correspondent aux vis du Shilla qui ne sont pas fixes et aux tiges et qui permettent la croissance longitudinale (modifiée de [79]).

1.2.2.1.3 Traitements basés sur la compression

Ces techniques se basent sur l'application des forces de compression du côté convexe de la courbure afin d'inhiber la croissance de ce côté et permettre un éventuel redressement de la courbure. Deux approches prometteuses ont été déjà testées au niveau clinique : les agrafes vertébrales et les *tethers*. Les agrafes vertébrales sont composées d'une (ou deux dents) situé(es) à proximité de la (des) plaque(s) de croissance des vertèbres, étant en mesure d'y appliquer une compression qui mènerait à une diminution dans la croissance. Les premières expériences avec les agrafes ont été malheureusement décevantes avec peu de correction de la déformation, perte du positionnement de l'agrafe ou même la rupture de celles-ci [82]. Néanmoins, Medtronic a développé une nouvelle agrafe en Nitinol qui a une mémoire de forme : quand l'implant est introduit et qu'il atteint la température corporelle, il prend une forme de C qui permet une meilleure fixation au corps vertébral. Betz et al (2003) [83] ont utilisé ces agrafes en Nitinol sur

21 patients immatures, et ils ont constaté qu'en général l'implant était sûr et efficace avec des résultats comparables à ceux du corset. Par ailleurs, dans une étude plus récente, Betz et al (2010) [84] présentent les résultats avec 28 sur 29 patients instrumentés avec cette même agrafe depuis 2 ans (Figure 1-16). Ils ont montré que l'agrafe a pu stabiliser 78% des courbures quand la déformation initiale était inférieure à 35°, mais 75% des courbures avec une déformation supérieure à 35° ont progressé et requis des traitements alternatifs. Finalement, une préoccupation majeure de ces implants basés sur la compression est qu'ils vont enjambrer l'espace du disque intervertébral et l'immobilisation de celui-ci peut créer une subséquente dégénérescence [82].

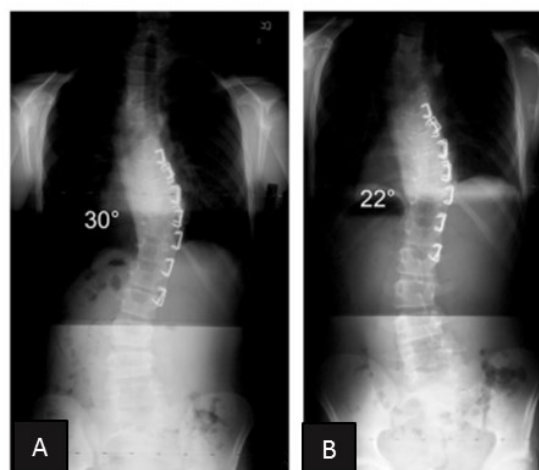


Figure 1-16. Radiographies coronales d'une instrumentation avec agrafes vertébrales en Nitinol entre T7 et L2. Correction d'une déformation de 38° après (a) 1 an et (b) 3 ans d'insertion (Modifiée de [84]).

En ce qui concerne les *tethers*, ce type d'implant consiste en un câble flexible attaché à chaque vertèbre instrumentée avec des vis. Crawford C. et al (2010) [85] ont présenté une étude de cas d'un enfant de 8 ans traité pour une scoliose idiopathique juvénile de 40° avec un *tether* flexible antérolatéral. La courbure postopératoire rapportée était de 25° et après un suivi de 4 ans, elle était de 6° (Figure 1-17). Par ailleurs, Samdani F. et al. (2014) ont fait le suivi de 2 ans d'onze patients adolescents instrumentés avec des *tethers*, qui présentaient un angle de Cobb préopératoire moyen égal à $44.2 \pm 9.0^\circ$. La moyenne des niveaux instrumentés était de $7.8 \pm 0.9^\circ$. La correction obtenue juste après la chirurgie était d'à peu près 54%, et elle a continué jusqu'à la fin du suivi avec une correction totale d'autour 70%. De plus, au niveau de la rotation axial

thoracique et de la courbe lombaire une correction de 44% et 71% a été aussi observée [86]. Cobetto N. et al. (2017) [87] ont également évalué la correction de la scoliose idiopathique dans vingt patients âgés en moyenne de 12 ans et avec une courbure initiale entre 40 et 80°. Une correction de 61% a été obtenue pour l'angle de Cobb thoracique principal, et de 52% dans la rotation axial apicale des vertèbres après les deux ans. Ces résultats permettent de montrer le potentiel de cette technique pour des patients avec une immaturité squelettique qui présentent une scoliose idiopathique.

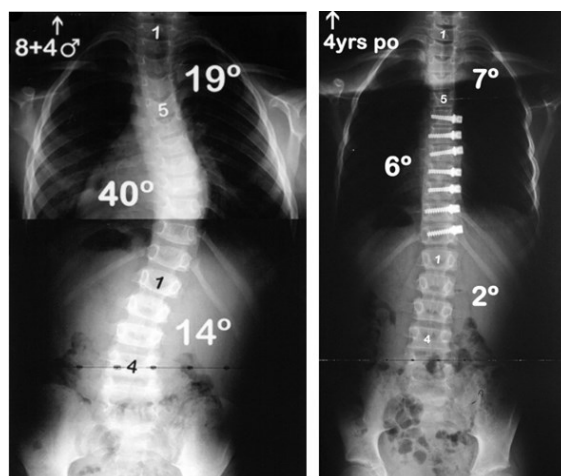


Figure 1-17. Radiographie coronales montrant la courbure principale de 40° d'une scoliose idiopathique juvénile qui a été progressivement corrigée pendant plus de 48 mois après l'attachement (via une approche antérieure des vertèbres) d'un *tether* entre T6 et T12 (modifiée de [85]).

Les agrafes vertébrales ainsi que les *tether* présentent des avantages par rapport aux autres techniques sans fusion, pour des petites ainsi que pour des grandes courbures, respectivement. Ceci étant donné qu'elles consistent en une seule procédure chirurgicale, et elles permettent un contrôle de la déformation tout en préservant la mobilité du rachis. En conséquence, de grands efforts en recherche sur des modèles animaux sont en cours afin d'améliorer l'action de ces agrafes et leurs impacts sur le disque. Nous présentons par la suite quelques études qui montrent certaines améliorations faites et testées dans différents modèles animaux avec les résultats et inconvénients les plus pertinents pour l'agrafe vertébrale.

1.2.2.2 Évaluation expérimentale de nouvelles agrafes

L'évaluation expérimentale de nouvelles approches pour les techniques comme le *tether* ou l'agrafe vertébrale est un domaine de recherche présentement actif. Différents modèles animaux sont utilisés afin de pouvoir tester leur mode d'action ainsi que leurs potentiels inconvénients. Ces études s'effectuent généralement chez des modèles animaux de grande taille, car ils permettent d'imiter de plus près le comportement mécanique du rachis humain pédiatrique [88], [89]. En tenant compte du fait que l'apparition spontanée d'une scoliose est rare chez les animaux, il existe deux approches afin d'évaluer les résultats d'un implant sur des modèles animaux. La première consiste à l'induction d'une scoliose avec l'implant à tester, puisque si l'induction peut être réussie, théoriquement l'implant pourrait corriger une déformation déjà existante. Cette approche est connue comme l'approche inverse. La deuxième technique correspond à l'induction préalable de la scoliose puis sa correction subséquente. Toutefois, en plus d'impliquer deux chirurgies, cette approche est plus coûteuse, nécessite des études plus longues (qui doivent tenir compte de l'immaturité osseuse de l'animal).

Schmid E. et al. (2008) [90] ont développé et testé un nouveau dispositif pour moduler la croissance vertébrale à partir de l'application d'une compression sur la PC, sans pour autant traverser le DIV. Ce nouvel implant a été évalué sur 21 rats immatures de 26 jours. Les auteurs ont montré que cet implant a permis l'induction d'un angle de Cobb de $30^\circ \pm 6^\circ$ et d'une cunéiformisation vertébrale de $10^\circ \pm 3^\circ$ entre les jours 23 et 35 postopératoire (Figure 1-18). Par ailleurs, ils n'ont pas observé des altérations morphologiques visibles dans les DIVs. Néanmoins, comme les auteurs le recommandent, des analyses supplémentaires sur la santé du DIV et avec des modèles animaux de grande taille seraient nécessaires afin d'évaluer son potentiel comme traitement précoce de l'SIA.



Figure 1-18. Déformation globale de la queue de rat implantée avec le positif développé par Schmid E. et al. (2008). Les cinq photos montrent l'évolution de la courbure dans le temps (Modifiée de [90]).

Driscoll M. et al (2011) [91] ont repris le modèle d'agrafe développé par Schmid E. et al. (2008), en l'adaptant au rachis thoracique porcin afin d'évaluer sa capacité à modifier l'alignement du rachis et la morphologie des vertèbres à travers la modulation de la croissance (Figure 1-19). Les auteurs ont constaté l'induction d'un angle de Cobb de $6.5^\circ \pm 3.5^\circ$ et d'une cunéiformisation vertébrale de $4.1^\circ \pm 3.6^\circ$, après trois mois d'étude chez quatre porcs immatures. Par ailleurs, dans une étude histologique pour évaluer les effets locaux de l'implant [92], ils ont observé une diminution significative de l'épaisseur de la zone hypertrophique ainsi que dans la taille des chondrocytes de cette zone, suggérant une modulation de croissance vertébrale. D'autre part, ils ont rapporté que la conservation de la santé du DIV dépendait du site d'insertion de l'implant. Cette évaluation a été faite à partir d'une échelle de notation histologique, qui tenait compte de l'orientation de lamelles de l'AF, des fissures ou de nécrose chez le NP, et de la distinction de la frontière entre les PCs et l'os sous-chondral.

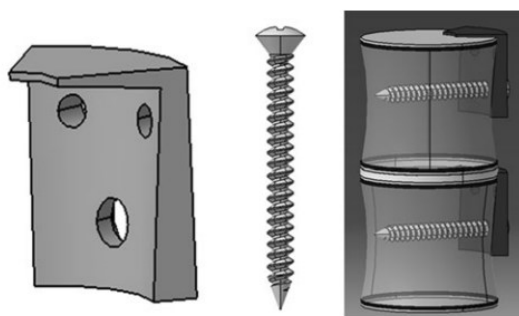


Figure 1-19. Dispositif épiphysaire intravertébral sans fusion agissant sur les PCs supérieures des vertèbres instrumentées (Modifiée de: [91]).

Hunt et al. (2010) [93] ont utilisé 12 chèvres femelles âgées de 8 semaines, dont certaines ont été instrumentées avec un *tether* et d'autres avec des agrafes vertébrales pour comparer leurs effets sur la santé du DIV. Après 6 mois d'étude, ils ont constaté une diminution dans la densité et une augmentation dans l'apoptose cellulaire des disques instrumentés, et ce avec les deux types d'implants. Ils ont également observé une réduction dans la vascularisation des PECs, ce qui pourrait être associé aux premiers signes de dégénérescence. Toutefois, aucune dégénérescence évidente n'a été observée, des analyses supplémentaires étant requises afin de mieux comprendre les effets de ces deux types d'implants sur les tissus adjacents. Par ailleurs, ils ont découvert très peu de différences significatives au niveau des analyses sur l'histologie des PECs et du DIVs entre les deux implants testés.

Carrau J et al. (2012) [38] ont évalué la modulation de la croissance rachidienne avec une agrafe intervertébrale en nitinol avec trois cochons immatures (l'implant a été placé sur trois vertèbres et disques thoraciques). Après 6 mois d'étude, les auteurs ont pu constater que l'angle de Cobb moyen du segment instrumenté avait augmenté en $7.7^\circ \pm 2.0^\circ$ et que la cyphose avait augmenté de $3.3^\circ \pm 0.6^\circ$ en comparaison avec les courbures préopératoires. Ils ont également observé une augmentation de la cunéiformisation vertébrale, et une diminution de la hauteur du DIV, toutes deux significatives. Basé sur les analyses histologiques, aucune différence significative n'a toutefois été trouvée dans l'épaisseur de la zone hypertrophique en comparaison avec le contrôle, pas même en comparant les deux côtés d'une même vertèbre instrumentée. Ceci doit être une conséquence de la longueur des dents de l'agrafe puisque comme les auteurs ont pu confirmer,

les dents franchissent approximativement 50% de la largeur de la vertèbre. Le potentiel de l'implant de limiter la croissance d'un seul côté n'a donc pas pu véritablement être évalué. Par ailleurs, aucun test sur la santé du DIV n'a été effectué.

Plus récemment, Hachem B. et al (2016) [6] ont repris l'agrafe de Driscoll M. et al. (2011) en ajoutant une pièce inférieure à l'agrafe, lui permettant d'agir sur les deux PCs des vertèbres instrumentées, plutôt qu'uniquement sur une des deux. Cette modification visait à exploiter au maximum le potentiel de croissance de chaque vertèbre (Figure 1-20). Cette nouvelle agrafe a été testée dans un modèle porcin : sept porcs femelles immatures en bonne santé ont été instrumentés aux niveaux T7 à T9 pendant 3 mois. Les auteurs ont rapporté que l'angle de Cobb final induit chez les porcs instrumentés s'élevait à $25.0^\circ \pm 4.2^\circ$, et la cunéiformisation vertébrale de la vertèbre T9 avait progressé à $18.2^\circ \pm 2.7^\circ$ (Figure 1-21).

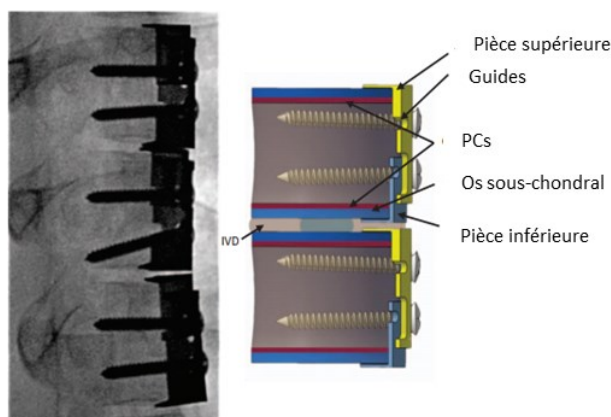


Figure 1-20. Image fluoroscopique intra-opératoire du positionnement de l'agrafe intravertébrale.

La hauteur de l'implant est ajustée pendant la chirurgie. Deux vis sont utilisées pour fixer l'implant aux vertèbres. IVD indique le disque intervertébral (modifiée de [6]).

D'autre part, il a aussi été constaté que la hauteur des vertèbres avait diminué de 3.9 ± 1.0 mm du côté instrumenté, suggérant que l'implant avait bien empêché la croissance de ce côté. Ces résultats montrent que l'implant a résulté en une modulation localisée de la croissance. Les auteurs suggèrent qu'en augmentant le nombre de niveaux instrumentés, on aurait un plus grand contrôle sur la courbure créée, offrant donc une correction locale unique avec un grand potentiel comme méthode de correction des déformations de la colonne vertébrale. Néanmoins,

aucune analyse sur les effets locaux de l'implant sur les PCs ou le DIVs n'a été faite. Par ailleurs, vu le modèle animal choisi, l'espace intervertébral est relativement mince (épaisseur de 2.3 mm en moyenne au niveau thoracique [89]; vue l'épaisseur des pattes de l'agrafe, l'empiétement de l'espace intervertébral est assez conséquent.

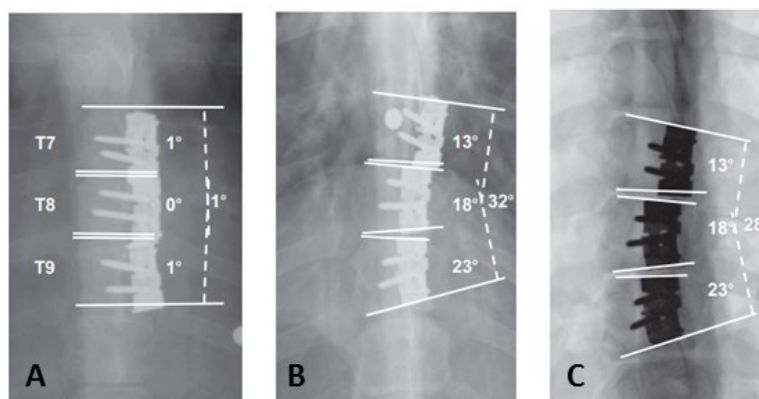


Figure 1-21. Radiographies coronales des rachis porcins après (A) 1 semaine et (B) 12 semaines d'être instrumentés avec la nouvelle agrafe intravertébrale. (C) image fluoroscopique de la région déformée excisée à la fin de l'étude (modifiée de [6]).

1.3 Modélisation biomécanique par éléments finis de la scoliose

La modélisation biomécanique par éléments finis est un outil numérique de grande utilité. Dans le cas de la scoliose ce type de modélisation permet d'obtenir une meilleure compréhension de la biomécanique générale de la colonne vertébrale et de la maladie, ou sa progression 3D, ainsi que d'évaluer des hypothèses sur son pathomécanisme [94], [95],[96]. Par ailleurs, ces types de modèles par éléments finis (MEFs) permettent également l'analyse des paramètres qui seraient très difficile à mesurer de façon expérimentale (comme la modulation de la croissance), de la même façon qu'ils permettent de mesurer des efforts ou des déformations appliquées lors de l'instrumentation des vertèbres avec des implants à tester [97], [98], [99], [100]. Ces MEFs sont surtout avantageux parce qu'ils rendent possible l'évaluation d'une grande gamme des paramètres avant de se rendre à une étape expérimentale *in-vitro* ou *in-vivo*. Villemure I. et. al (2002) [95] ont développé un modèle 3D du rachis, incorporant la croissance vertébrale, ainsi que la modulation de la croissance, visant la représentation de la progression des déformations scoliotiques (Figure 1-22). Ce modèle a été utilisé pour l'évaluation de différentes hypothèses

touchant la pathogénèse de la scoliose [101]. Dans la même idée de tester des hypothèses sur la progression de la courbure scoliotique, Huynh A. et al. (2006) [102] ont utilisé un MEF de la colonne vertébrale entre T1 et S1. Ce MEF s'intéressait à l'évaluation de la progression scoliotique due à l'action altérée des muscles érecteurs. La géométrie utilisée a été reconstruite à partir des images médicales d'un patient, incluant non seulement le rachis, mais aussi les ligaments, la cage thoracique, le sacrum, les muscles, et la modulation de la croissance.

Schmidt H. et al. (2007) [103] ont étudié la pression intra-discale, les contraintes en cisaillement dans l'AF et les PECs adjacents, et la tension des fibres dans l'AF sous l'action des moments purs et combinés. Cette étude a permis de mieux comprendre les causes mécaniques du processus de prolapsus discal et de développer des stratégies cliniques et des traitements post-opératoires pour la lombalgie. Cette étude a été faite avec un MEF 3D non-linéaire du segment rachidien lombaire L4-L5. Les contraintes de cisaillement dans l'AF et la tension sur les fibres maximales ont eu lieu sous l'action des moments de flexion combinés. Ces contraintes ont été principalement localisées au niveau postéro-latéral. Pour sa part, Rohlmann A. et al. (2009) [104] ont développé un modèle pour connaître la meilleure façon de simuler les chargements du rachis lors des mouvements de flexion/extension du haut du corps, permettant d'obtenir des résultats plus réalistes pendant une simulation. Pour ce faire, un MEF validé du rachis lombaire (L1 jusqu'au disque L5-S1) a été utilisé. Ils ont évalué six types de chargement pour la flexion/extension. Cette étude a été faite, puisque la façon de simuler un type de chargement est importante pour étudier la biomécanique de la colonne vertébrale, surtout au moment de comparer des résultats entre différentes études/modèles.

D'autres MEFs ont également été développés afin d'évaluer différents types d'instrumentation pour le traitement de la scoliose. De ce fait, afin d'évaluer la correction à long terme des tiges de croissance de type Harrington avec un allongement périodique à chaque 6 mois, un MEF du rachis entre T1 et L5 a été développé [105], incluant le rachis et tenant compte de la modulation de la croissance. Little P. et al. (2013) [106] se sont intéressés à comprendre comment la correction de la déformation de la SIA est influencée par l'augmentation de la magnitude des forces correctives, et quels niveaux des stress peuvent être prédits sur les PCs dû à la chirurgie de correction. Ainsi, ils ont utilisé un MEF personnalisé de la colonne vertébrale ostéo-ligamentaire et la cage thoracique de huit patients avec SIA qui ont été instrumentés avec des tiges. Les MEFs personnalisés ont été reconstruits à partir des images tomographiques préopératoires. Ce modèle a

montré qu'il existe une relation directe entre les forces de compression articulaires et le degré de correction obtenue de la déformation. Par ailleurs, ils ont pu également observer l'importance de l'espace du DIV dans la correction de la déformation dans le plan coronal.

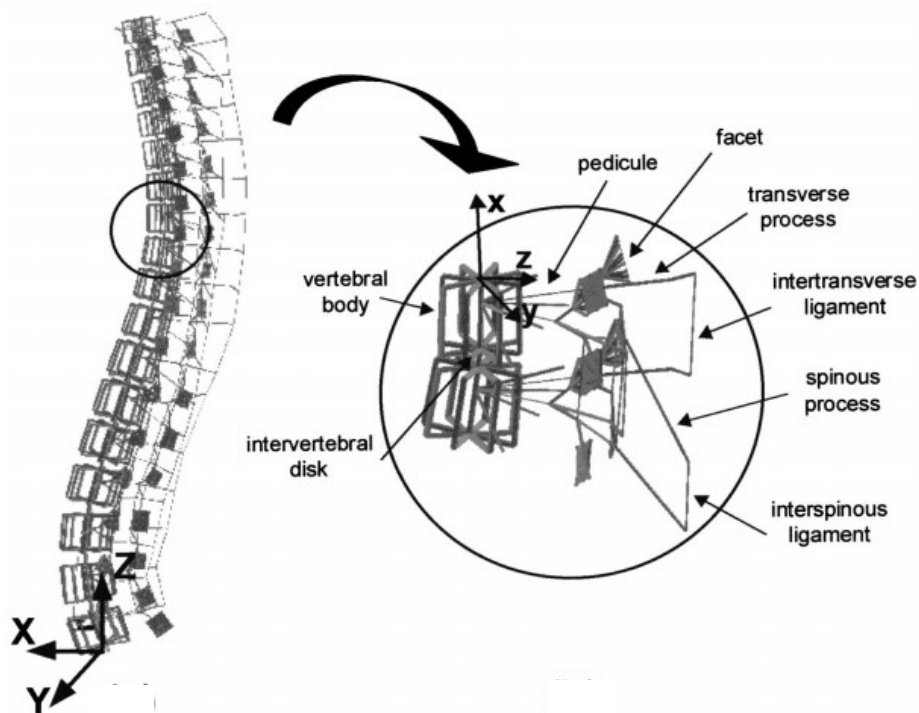


Figure 1-22. Schéma d'une unité fonctionnelle du modèle 3D de la colonne vertébrale développé par Villemure et al. (2002), incluant la croissance vertébrale, ainsi que la modulation de la croissance (modifiée de [95]).

Dans la même idée, Agarwal A. et al. (2014) [107] ont utilisé un MEF de T1-S1 d'une colonne vertébrale ligamentaire personnalisée pour un enfant de 9 ans, dans le but d'identifier les effets de la magnitude des forces de distraction dans la croissance de ce segment rachidien, ainsi que dans les tiges, et les charges dans l'interface vis-os pédiculaire. Pour cette analyse, huit vis pédiculaires et quatre tiges ont été implantées dans le segment rachidien intact du MEF. Les résultats de cette étude ont montré qu'il existe une force optimale (250 N dans ce cas-ci) pour laquelle la croissance est soutenue avec des stress mineurs sur les tiges, ainsi que des charges basses à l'interface vis-os pédiculaire. Cependant, ces résultats sont théoriques, étant donné qu'un seul rachis normal a été évalué.

La chirurgie de fusion vertébrale représente un facteur de risque au niveau du système nerveux pour les patients, surtout pendant la chirurgie. C'est pourquoi Henao J. et al. (2015) [108] ont voulu utiliser un modèle biomécanique personnalisée de la colonne vertébrale de deux patients scoliotiques pour estimer et prédire les dommages potentiels dans la moelle épinière et les nerfs spinaux (Figure 1-23). Les résultats de cette étude ont montré que ce modèle peut reproduire avec succès la biomécanique des lésions neurologiques lors des manœuvres de correction de la scoliose.

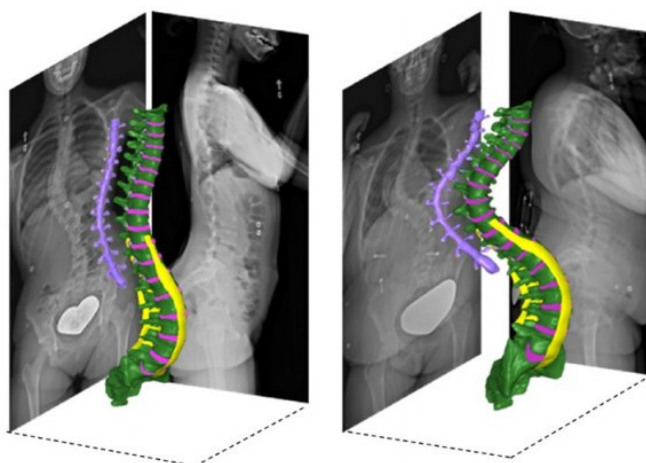


Figure 1-23. MEF personnalisé des deux patients pour l'estimation et la prédiction des dommages potentiels dans la moelle épinière et les nerfs spinaux. La moelle épinière est montrée à côté afin d'avoir une meilleure visualisation (modifiée de [108]).

Vergari C. et al. (2015) [109] ont étudié, d'un point de vue clinique, la capacité d'un MEF du tronc à simuler la correction d'une courbure scoliotique avec un corset, afin de valider un MEF précédemment développé. À cet effet, des radiographies biplanaires de dix patients avec SIA présentant un angle de Cobb moyen de $25^\circ \pm 13^\circ$ ont été utilisées afin de créer la géométrie personnalisée du modèle. Les composants principaux de ce modèle étaient : le bassin, le sacrum, les vertèbres thoracique et lombaires, les DIVs correspondants, les ligaments et la cage thoracique. L'angle de Cobb résultant, de la même façon que la cyphose, la lordose, l'orientation des vertèbres ont été comparés avec les résultats obtenus lors du suivi clinique de ces patients. Parmi les résultats obtenus, les auteurs ont trouvé une erreur quadratique moyenne de 5.7° pour l'angle de Cobb simulé, et la position des vertèbres a été trouvée avec une erreur de 2.5 mm. Les

résultats de cette étude offrent une base pour continuer avec le développement des modèles 3D pour la conception des orthèses plus efficaces. De façon similaire, Cobetto N. et al. (2018) [110] ont développé un MEF personnalisé pour dix patients scoliotiques afin de simuler l'instrumentation de la colonne vertébrale avec une corde flexible (*tether*) et la modulation de la croissance avec ce dispositif pendant 2 ans (Figure 1-24). Cette étude avait comme objectif d'estimer les effets biomécaniques de la tension du câble, la position des vis, et la position post-opératoire du patient sur la correction tridimensionnelle. Les résultats trouvés ont montré la possibilité d'ajuster biomécaniquement les paramètres de l'instrumentation sans fusion, afin d'améliorer la correction atteinte dans les plans frontal et sagittal.

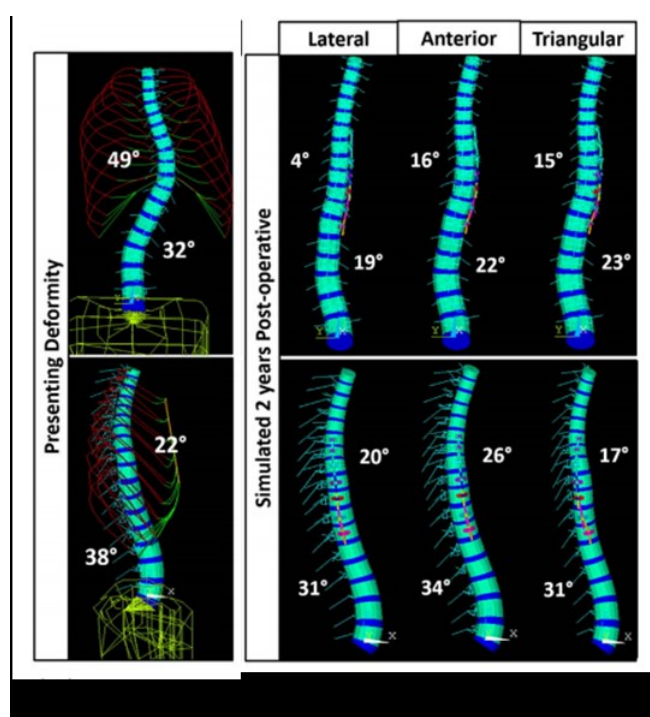


Figure 1-24. (a) Vues coronale et latérale du MEF pour simuler l'instrumentation de la colonne vertébrale avec une corde flexible, et la modulation de la croissance avec ce dispositif. (b) Simulations numériques de 2 ans post-opératoires après instrumentation (la cage thoracique, le bassin et les ligaments ne sont pas montrés pour fins de clarté) avec une tension de 200 N pour les trois configurations des vis testées : latérale, antérieure et triangulaire (modifiée de [110]).

Le développement de MEFs animaux s'avère pertinent afin de pouvoir tester l'action des nouveaux implants sans fusion, en complémentarité à l'utilisation de ces modèles au niveau

expérimental. Lafortune P. et al. (2007) [111] ont construit un MEF du rachis thoracique de poulet pinéalectomisé, afin de simuler la progression de la courbure suite à un chargement asymétrique de la colonne vertébrale. Par ailleurs, Kumar B. et al. (2012) [112] ont développé un modèle porcin d'une unité fonctionnelle (T7-T8) incluant la dynamique de la croissance, pour comparer la réduction de la croissance due à un implant personnalisé. Cependant, ayant utilisé une seule unité fonctionnelle, le modèle ne représentait pas le comportement biomécanique de la colonne vertébrale complète avec des implants sans fusion.

Hachem B. et al (2016) [99] ont développé et testé un modèle de rachis porcin intégrant à la fois la biomécanique et la modulation de croissance des vertèbres (Figure 1-25). Des simulations de 8, 12 ou 30 semaines de croissance avec différents implants sans fusion en compression (une agrafe rigide, une agrafe intravertébrale unilatéral, et un *tether*, respectivement) ont été faites afin d'estimer le potentiel de ce MEF. Les résultats de ces simulations ont permis de constater qu'après 30 semaines de croissance, le modèle pouvait reproduire un angle de Cobb avec une erreur de moins de 0.6° (Figure 1-26), et une cunéiformisation vertébrale avec une erreur de moins de 1.9° .

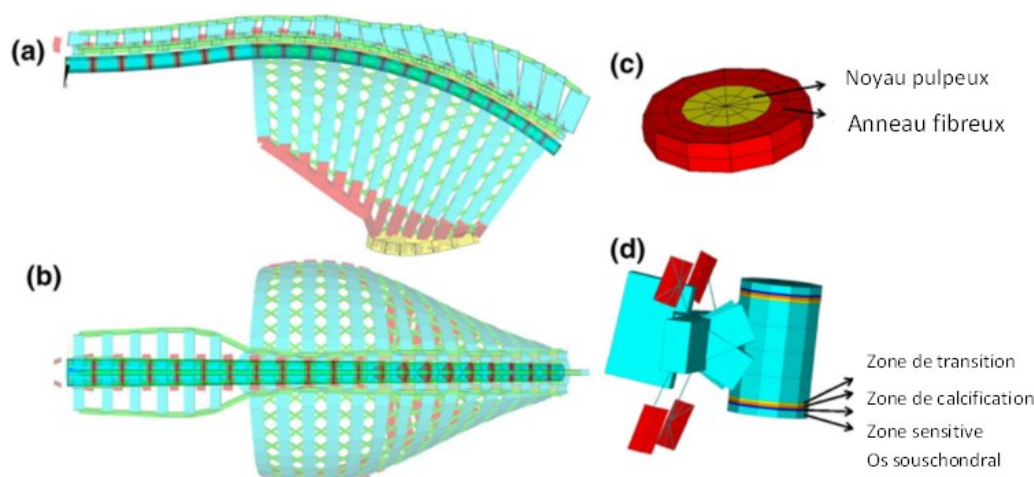


Figure 1-25. MEF de la colonne vertébrale porcine (T1-T15, L1-L6) intégrant à la fois la biomécanique et la modulation de croissance des vertèbres. Vue (a) latérale et (b) coronale, (c) DIV et ses composants, (d) vertèbre L6 avec les détails des zones de la PC (modifiée de [99]).

Une des limites du modèle porte sur la reproduction de la réponse physiologique des DIVs observée lors des expériences avec des implants sans fusion chez les quadrupèdes. Dans les expériences, une cunéiformisation des DIVs est observée comme une réponse compensatoire du rachis à la déformation, alors que dans le modèle, les DIVs restent sans aucune déformation similaire. Ainsi, le modèle est incapable de prédire cette réponse physiologique du DIV, ce qui peut expliquer les divergences parfois observées dans l'angle de Cobb du plan coronal. Des comparaisons additionnelles avec des données expérimentales existantes demeurent nécessaires afin de valider le comportement de ce MEF porcin sous l'action des différents types d'implants sans fusion.

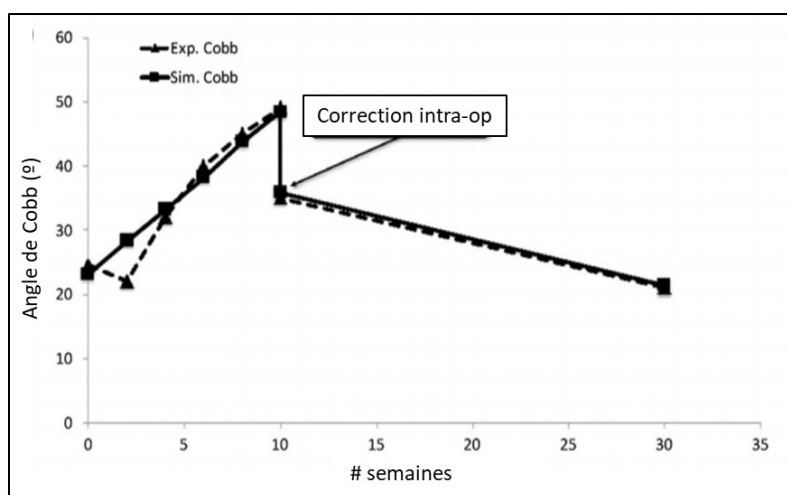


Figure 1-26. Progression de l'angle de Cobb suite à l'induction de la scoliose avec *tether* (semaine 0 à 10), à la correction intra-opératoire, et à la correction de la courbure avec la croissance (semaine 20) avec un *tether* (modifiée de [99]).

CHAPITRE 2 RATIONNELLE DU PROJET

La revue de littérature présentée dans le chapitre précédent a permis l'identification de points importants en lien direct avec le projet de recherche, qui peuvent être synthétisés ainsi :

- ❖ La croissance longitudinale des vertèbres a lieu dans les plaques de croissance épiphysaires situées aux extrémités crâniale et caudale de chacun des corps vertébraux. Cette croissance est modulée par l'environnement mécanique avoisinant la colonne vertébrale et, plus particulièrement, par les forces agissant sur les plaques de croissance. La croissance peut être augmentée avec une diminution de la pression appliquée sur une plaque de croissance, ou diminuée avec une augmentation de cette pression, comme stipulé par la loi de Hueter-Volkman;
- ❖ Une modulation asymétrique de la croissance est impliquée dans la progression de la scoliose idiopathique adolescente, une maladie qui entraîne la déformation de la colonne vertébrale;
- ❖ L'influence d'une compression excessive ou anormale du disque intervertébral, ou un manque de nutriments, peut mener à un processus de dégénérescence de celui-ci, engendrant des changements dans les propriétés biomécaniques de ses composants et, en conséquence, du rachis en général;
- ❖ De nouveaux traitements basés sur la modulation de la croissance (traitements sans fusion) sont en développement afin de préserver la mobilité chez ces jeunes patients, et d'utiliser des approches moins invasives. Cependant, ces approches impliquent la compression du disque intervertébral et pourraient donc mener à une dégénérescence affectant aussi la biomécanique du rachis;
- ❖ Un nouvel implant agissant directement sur les plaques de croissance, sans mettre en charge le disque intervertébral, a été développé et testé dans deux modèles animaux, montrant son potentiel pour moduler la croissance des vertèbres. Cependant, les effets locaux sur la croissance osseuse et sur la santé du disque nécessitent des analyses plus détaillées afin de confirmer son action sur la modulation de la croissance et la préservation du disque;

2.1 Objectif général

L'objectif de ce projet de maîtrise vise à caractériser les effets locaux de cette nouvelle agrafe intravertébrale à partir du matériel obtenu expérimentalement, pour mieux comprendre le mode d'action de cette instrumentation.

2.2 Objectifs spécifiques

Afin d'atteindre l'objectif général, deux objectifs spécifiques ont été déterminés comme suit :

1. Caractériser les effets locaux de l'implant sur le taux de croissance vertébral, et l'histomorphométrie des plaques de croissance;
2. Évaluer la dégénérescence des disques intervertébraux instrumentés avec cette agrafe.

2.3 Questions de recherche

La recherche sera dirigée pour répondre aux trois questions de recherche suivantes, qui découlent de la revue critique des connaissances:

- L'agrafe intravertébrale a-t-elle des effets locaux sur le taux de croissance des vertèbres et sur les paramètres histomorphométriques des plaques de croissance?
- Quels sont les effets locaux de cette agrafe intravertébrale sur la santé des disques intervertébraux ?

2.4 Organisation du mémoire

Ce mémoire est divisé en six chapitres, exposant tout d'abord une revue de littérature au Chapitre 1. Le Chapitre 2 présente la rationnelle du projet, incluant les objectifs pour répondre aux questions de recherche, qui y sont également présentées. Au Chapitre 3, un article scientifique décrit la méthodologie utilisée pour l'évaluation de la croissance et de l'histologie des vertèbres instrumentées avec la nouvelle agrafe intravertébrale, et rapporte les résultats obtenus. Subséquemment, une section complémentaire (Chapitre 4) traite de l'évaluation de la santé des disques intervertébraux. Enfin, les deux derniers chapitres (Chapitres 5 et 6) présentent la discussion et les conclusions générales de ce projet, ainsi que les perspectives futures. Un résumé de l'organisation du mémoire est présenté à la Figure 2-1.

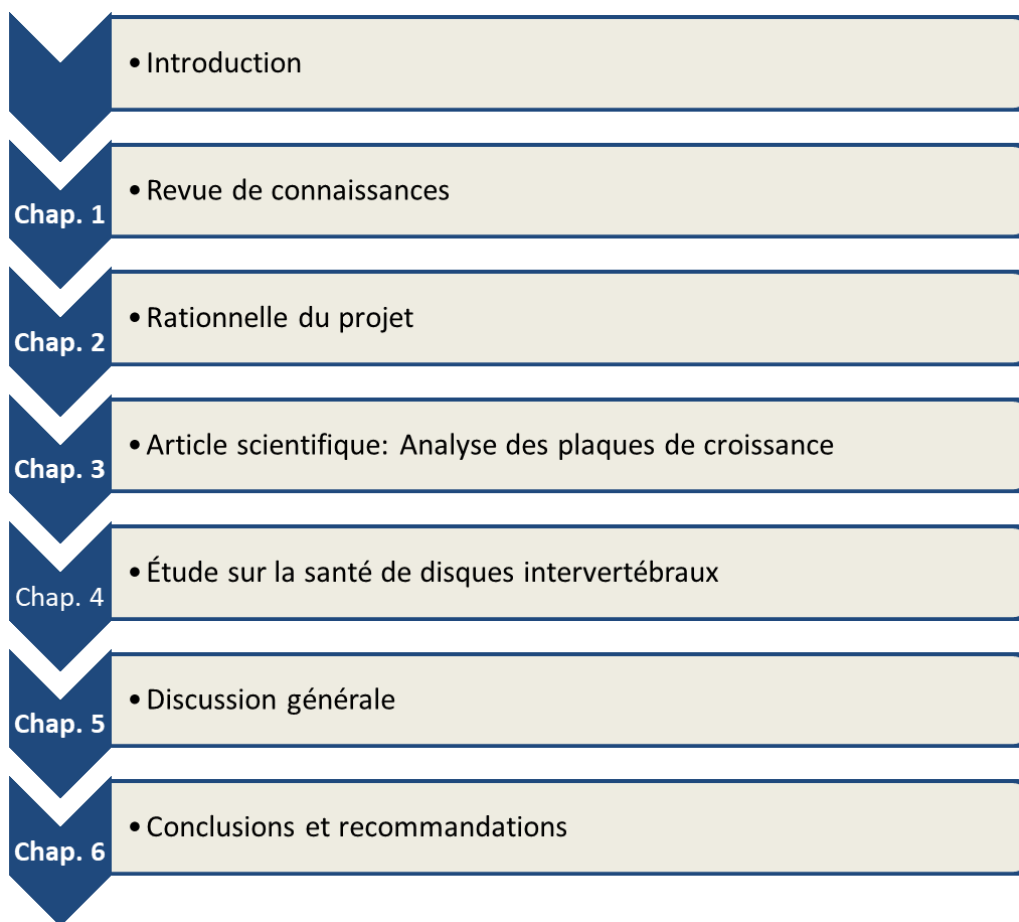


Figure 2-1. Résumé de l'organisation du mémoire.

CHAPITRE 3 ARTICLE 1 : MECHANOBIOLOGICAL ANALYSIS OF PORCINE SPINES INSTRUMENTED WITH INTRA-VERTEBRAL STAPLES

3.1 Présentation de l'article

L'article présenté dans la section 3.2 porte sur l'analyse histologique des effets locaux de la nouvelle agrafe intravertébrale sur les PCs des vertèbres instrumentées et permet ainsi d'aborder l'objectif spécifique 1 présenté au Chapitre 2.

Cet article intitulé «Mechanobiological analysis of the epiphyseal growth plates of porcine spines instrumented with intra-vertebral staples», et a été soumis pour publication à la revue «Journal of Musculoskeletal and Neuronal Interactions» au mois d'avril 2018. Le premier auteur a contribué à environ 85% à la rédaction de l'article. La contribution des différents auteurs se résume ainsi :

Alejandra Mejía Jaramillo : conception et réalisation du protocole d'analyse et interprétation des résultats, rédaction et formatage de l'article, responsable de l'intégrité du travail.

Bahe Hachem : conception et réalisation du protocole expérimental à la base de ce travail de maîtrise, révision de l'article

Irène Londoño : formation et méthodologie expérimentale, interprétation des résultats, révision de l'article

Juliette Pelletier : réalisation du protocole expérimental, analyse des résultats.

Stefan Parent : chirurgie sur les animaux, révision de l'article

Carl-Éric Aubin : conception de l'étude, interprétation des résultats, révision et correction de l'article

Isabelle Villemure : conception de l'étude, interprétation des résultats, révision et corrections de l'article, responsable de l'intégrité du travail.

3.2 Abstract

Objective: To characterize growth plate histology of porcine spines instrumented with a new intra-vertebral staple.

Methods: Spinal segments (T7-T9) previously instrumented with an intra-vertebral staple (experimental group, n=7) or non-instrumented (control group, n=4) underwent average growth rate (AGR), and histomorphometric measurements: heights of proliferative (PZH) and hypertrophic (HZH) growth plate zones, hypertrophic cells height (CH), and the number of proliferative chondrocytes per column (CC). These measurements were done over three regions: (1) left side; (2) middle; (3) right side (instrumented side). The two groups were analyzed by comparing the difference between results for regions 1 and 3 (Dif-R1R3).

Results: A significantly higher Dif-R1R3 was found for AGR and HZH for the experimental group as compared with controls. This Dif-R1R3 was also significantly higher for CC at T8 level, CH at T7 level and PZH at both levels. No significant changes for the Dif-R1R3 were observed in the adjacent vertebrae (T11-T12).

Conclusions: This study confirmed the local growth modulation capacity of the intra-vertebral staple, translated at the histomorphometric level by a significant reduction in all parameters, but not in all spinal levels. Further analyses are needed to confirm the regional effect, especially for the intervertebral disc and other connective tissues.

Key words: growth modulation, fusionless implant, scoliosis, hypertrophic zone, proliferative zone.

3.3 Introduction

Adolescent Idiopathic Scoliosis (AIS) is a 3D spinal deformity, presenting curvature(s) in the coronal plane but also vertebral rotation in the transverse plane and an altered sagittal profile. Curve progression might be related to factors such as the remaining bone growth, the degree of the initial curvature [1], [2], and some of its morphological parameters like sagittal intervertebral rotation, 3D wedging of the apical disks, vertebral axial rotation, among others [3]. Based on the estimation of curve progression, a proper treatment should be chosen. Generally, a patient with a curvature of more than 45° and limited remaining growth will undergo spinal instrumentation and fusion, a highly invasive surgery associated with important risks and mobility impacts in these young patients [4], [5], [6]. For pediatric scoliotic patients presenting a moderate spinal deformity with significant growth remaining, compressive fusionless approaches can be considered (off label procedure) to correct the curvatures, hence avoiding spinal arthrodesis. Compressive fusionless techniques aim at progressively correcting the deformation using the remaining bone growth potential while preserving patients' mobility [7]. They are based on Hueter-Volkman principle to reduce or increase vertebral growth by means of an increased pressure on the convex side of the curve, or a decreased pressure on concave side of the curve, respectively.

Longitudinal spine growth takes place in vertebral body epiphyseal growth plates by synthesizing cartilaginous tissue, which is further transformed into bone by endochondral ossification [8]. The growth plate is a connective tissue divided into three zones. The reserve zone includes chondrocytes in a relatively quiescent state. It supplies the proliferative zone, where chondrocytes undergo division. Chondrocytes finally are pushed towards the hypertrophic zone, where they increase in volume and undergo apoptosis at the osteochondral junction. The growth process is based on the progression, as well as on changes of chondrocytes and their surrounding extracellular matrix composition through these three zones.

Fusionless compressive devices spanning a scoliotic curve segment, such as anterior vertebral body tethering and vertebral staples, have shown to progressively correct scoliotic curvatures with vertebral growth [9], [10], [11], [12], [13]. At the histological level, vertebral growth modulation was associated with decreased hypertrophic zone height and hypertrophic cells heights on the implant's side, as reported by experimental studies on pig models [14], [15], [16].

These changes occur in response to compressive stresses transmitted to the growth plates by the implant.

To avoid spanning the intervertebral disc (IVD), which is thought to lead to IVD degeneration [17], a new implant for the treatment of pediatric scoliosis was developed [18]. This implant, consisting of a staple, was designed to be fixed on the lateral side of the vertebral body, with its very thin prong affixed onto the superior growth plate of a given vertebra, below the contiguous annulus fibrosus, therefore without spanning of the IVD [18]. It has been tested, firstly in a rat tail model [19] and secondly in a porcine model [20]. The implant demonstrated its capability to reduce vertebral growth on the implant side and, when correctly placed, to preserve IVD health. A revised version of this implant allows the simultaneous action of two thin prongs on the superior and inferior vertebral growth plates of the same vertebra (Figure 3-1). This new intra-vertebral staple was tested in a pig model [21]. Its regional effects on the spine as well as on vertebral and intervertebral disc wedging were experimentally characterized [18]. However, its local effects have not yet been evaluated. Thus, the aim of this study was to comprehensively characterize the histology of the growth plates of porcine spinal segments instrumented with this double-sided intra-vertebral staple implant.

3.4 Materials and methods

3.4.1 Tissue collection

Spinal segments from eleven immature female pigs (Landrace/Yorkshire of 25-35Kg; eleven weeks old) were used in this study, in continuity with the previous study [21]. In summary, seven animals (experimental group) underwent scoliosis induction using the new dual side prongs intra-vertebral staple presented above and four uninstrumented cases were used as controls (control group). During this previous study, the experimental animals were pre-operatively sedated. The surgery was performed in the left decubitus position in a sterile environment. The access to the tested segment (T7-T8-T9) was achieved via a right side thoracotomy between the seventh and eighth ribs. Both stainless steel (316L, UNS S31603) prongs of this new intra-vertebral staple were 0.5 mm thick, and were inserted between the IVD and the thin secondary ossification site just above the growth plate with an approximate penetration of 5 mm. After insertion, prongs

were fixed using bone screws of 25x2.8 mm diameter (Figure 3-1). Site closure was performed after device insertion, and animals had a postoperative follow-up of 82 ± 2 days. A bicarbonate solution of Calcein (SigmaAldrich, Oakville, ON, Canada) was injected seven and one days prior to sacrifice at a dose of 15 mg/kg body weight, since during these days the intra-vertebral staple action over growth rate will be more highlighted, animals present a linear-like growth all along the follow-up, and Calcein will be kept from being released through osteoclasts activity before microscope observation. Animals were then euthanized by induction of deep anaesthesia followed by a lethal injection of saturated potassium chloride.

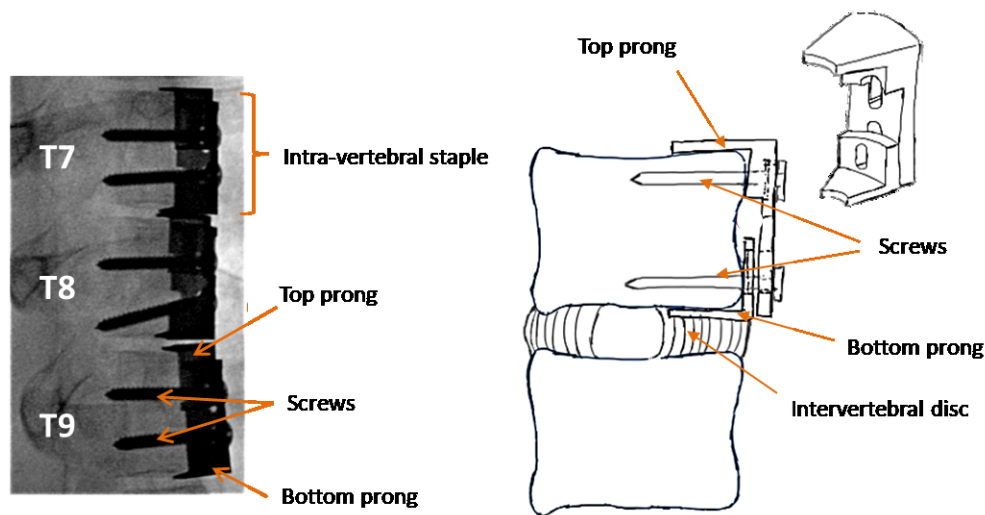


Figure 3-1. Intra-vertebral staple with 0.5 mm thick dual prongs with an approximate penetration of 5 mm. Intraoperative fluoroscopic image of implants insertion site (Image modified from[30]).

GP: growth plate.

Immediately following euthanasia, thoracic spinal segments were collected for the present study. Three vertebra-disc-vertebra blocks (Figure 3-2) were dissected for each control or experimental animal and further fixed in 10% buffered formalin, dehydrated in increasing graded ethanol solutions and clarified in xylene before embedding in methylmetacrylate (MMA, Fisher Scientific, Ottawa, ON, Canada). Each block was first trimmed using a saw, equipped with a diamond knife (Buehler IsoMet 1000), and then cut along the longitudinal axis into ten series of six slices (6 μ m) each, using a microtome (Leica SM2500).

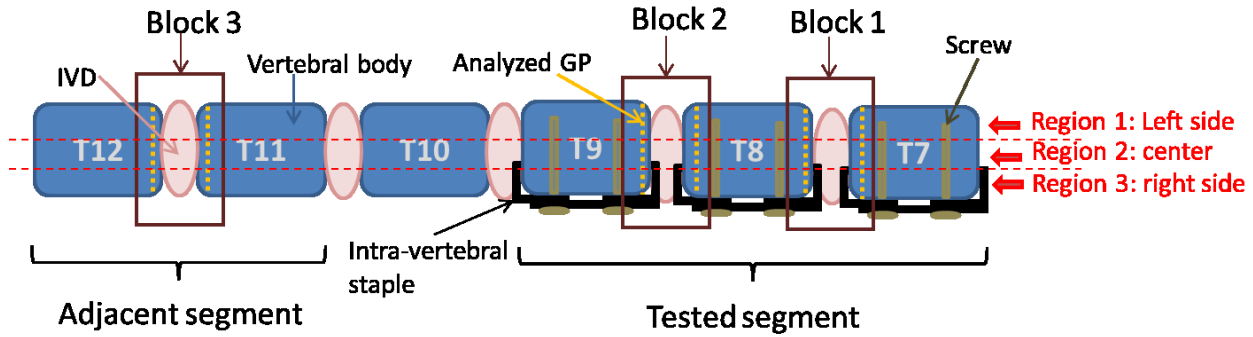


Figure 3-2. Vertebra-disc-vertebra blocks collected for both tested (blocks 1 and 2) and adjacent (block 3) segments of the porcine thoracic spine (coronal plane view). In each block, the corresponding analyzed GPs and its respective regions (left, center and right).

3.4.2 Histological analyses

The evaluated growth plates are shown in Figure 3-2. Four spatially separated slices (30 μm), from each of the three blocks, were used for growth rate measurements, and four other spatially separated slices were used for histomorphometry measurements. All growth plates slices were virtually divided in three regions to better understand the local effects of the implant. Region 1 corresponded to the left (opposite side of the instrumentation for the experimental group), region 2 to the center and region 3 to the right (instrumented for the experimental group) spine side (Figure 3-2).

3.4.2.1 Histological staining and mounting

All slices were first deplasticized in two 30 min serial washes of EGMA (ethylene glycol methacrylate, Fisher Scientific), dried for 30 min, and then underwent one of the following protocols. For growth plate histomorphometry, slices were rehydrated in distilled water and stained with 1% Toluidine blue (Fisher Scientific) for 5 min, and washed with a citrate buffer solution. Following staining, slices were dehydrated in graded alcohols, followed by xylene and mounted with Permount mounting medium (Fisher Scientific). For growth rate measurements, slices were only deplasticized, transferred to graded ethanol solutions and xylene, and mounted with Permount.

3.4.2.2 Growth plate analyses

Three images were obtained, one per region of the analyzed growth plates, using an optical microscope (Leica DMR equipped with a Qimaging Retiga Camera). Growth rate and histomorphometric parameters were then evaluated on a total of 12 images (i.e. three images for each of the four evaluated slices) for each analyzed growth plate. All measurements were done using a custom-made Matlab application (R2014a, MathWorks, Natick, MA, USA) [22].

The average growth rate was evaluated on 10X-magnified images using Calcein labeling in the growth plate epiphyseal junction. The growth rate was evaluated as the distance between the two labels of Calcein further divided by the number of days (6) between the two injections. The average growth rate was estimated as the mean of 35 to 45 height measurements taken parallel to the longitudinal growth direction and evenly separated in each of the 12 images [23].

Four histomorphometric parameters were analyzed on the vertebral growth plate stained with Toluidine blue observed under the microscope with a magnification of 20X. The hypertrophic and proliferative zone heights were evaluated similarly to average growth rate. A total of 50 to 70 heights parallel to the longitudinal growth direction were evaluated and averaged on each of the 12 images for the hypertrophic and proliferative zones. Hypertrophic cells height was measured as the mean distance between the upper and the lower limit of a total of 120 hypertrophied chondrocytes, which means 10 randomly chosen cells per image. Finally, regarding the number of chondrocytes per column, the analysis consisted of counting, in a total of 60 randomly chosen columns of proliferative chondrocytes, the number of cells per 100 μm .

3.4.3 Statistical analyses

Statistical analyses were performed using STATISTICA 13.3 software package (Statistica, StatSoft Inc., Tulsa, Oklahoma, USA). First, all data was screened with a Shapiro Wilk W test to verify normality. Then, a one-way ANOVA for repeated measures was used to detect differences between the means obtained in each group (control and experimental) when subtracting results obtained for region 3 from those obtained for region 1. This difference, named Dif-R1R3, allowed evaluating a relative variation for each parameter. The level of significance was fixed at $p < 0.05$. Results are presented as mean values \pm standard deviation of the mean (SEM).

3.5 Results

Average values of all growth plate parameters (three regions combined) are presented for tested and adjacent segments for both control and experimental groups in Table 3-1. There is a general reduction of all parameters of the tested segments in the experimental group compared to controls, except for those of the number of chondrocytes per column (CC) and proliferative zone height (PZH). At the adjacent segments reductions of less than 8.5% were found for the average growth (AGR) rate and proliferative zone height.

Table 3-1. Growth plate parameters (three regions combined) for tested and adjacent segments of control and experimental groups (mean value \pm SEM). AGR: average growth rate. HZH: hypertrophic zone height. PZH: proliferative zone height. CH: hypertrophic cells height. CC: number of proliferative chondrocytes per column.

	Tested segments (T7-T8-T9)		Adjacent segments (T11-T12)	
Parameter	Control (n=4)	Experimental (n=7)	Control (n=4)	Experimental (n=7)
AGR ($\mu\text{m}/\text{day}$)	10.1 ± 0.8	8.6 ± 0.6	10.6 ± 0.5	9.7 ± 0.6
HZH (μm)	55.9 ± 1.8	51.5 ± 2.2	48.8 ± 1.5	49.3 ± 1.9
PZH (μm)	63.2 ± 2.3	65.3 ± 2.3	68.5 ± 1.9	66.3 ± 1.2
CH (μm)	18.1 ± 0.6	17.7 ± 0.5	15.8 ± 0.5	15.5 ± 0.4
CC (cells /100 μm)	13.0 ± 0.8	13.4 ± 0.5	13.8 ± 0.4	13.9 ± 0.3

Figure 3-3 presents results for the Dif-R1R3 of average growth rate in the tested segments. There were significant increases of 121%, 422%, and 117% for Dif-R1R3 when comparing the

experimental group to the control one, for T7, T8 and T9 levels, respectively. No difference was found between the experimental and control groups when comparing Dif-R1R3 for the adjacent segments (T11-T12, data not shown). The results for the Dif-R1R3 presented in Figure 3-3 were normalized for the experimental vertebrae to region 1 for T7, T8 and T9 levels (AGR of 8.9 $\mu\text{m/day}$, 9.3 $\mu\text{m/day}$ and 9.4 $\mu\text{m/day}$, respectively for this region). Thus, reductions of 15%, 16% and 12%, respectively, were found for the average growth rate within these vertebrae between these two regions.

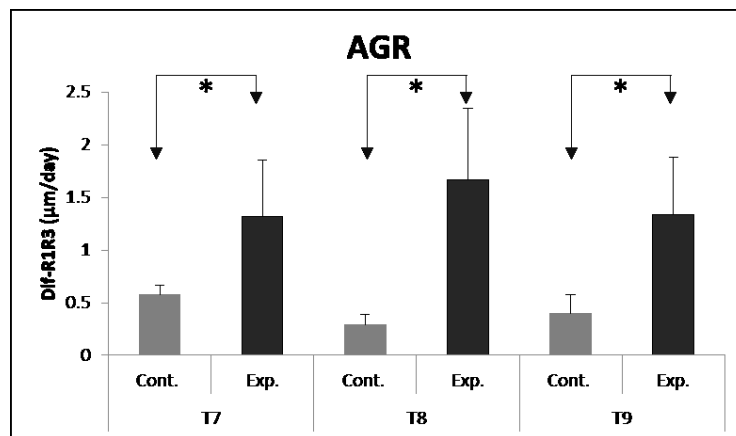


Figure 3-3. Difference in average growth rates (AGR, $\mu\text{m/day}$) between regions 1 and 3 (Dif-R1R3) for both experimental (Exp.) and control (Cont.) vertebrae of the tested segments (levels T7, T8 and T9). The difference Dif-R1R3 was significantly higher for the three

Figure 3-4 shows results of Dif-R1R3 for hypertrophic and proliferative zone heights of the tested segments. Dif-R1R3 was significantly greater in the experimental group compared to the controls for the hypertrophic zone height (HZH), where increases of 321%, 200%, and 413% were observed for vertebrae T7, T8 and T9, respectively (Figure 3-4a). Additionally, this difference was also significantly higher at T7 and T8 levels (Dif-R1R3 was increased of 276% and 274%, respectively) for the proliferative zone height when comparing experimental and control groups (Figure 3-4b).

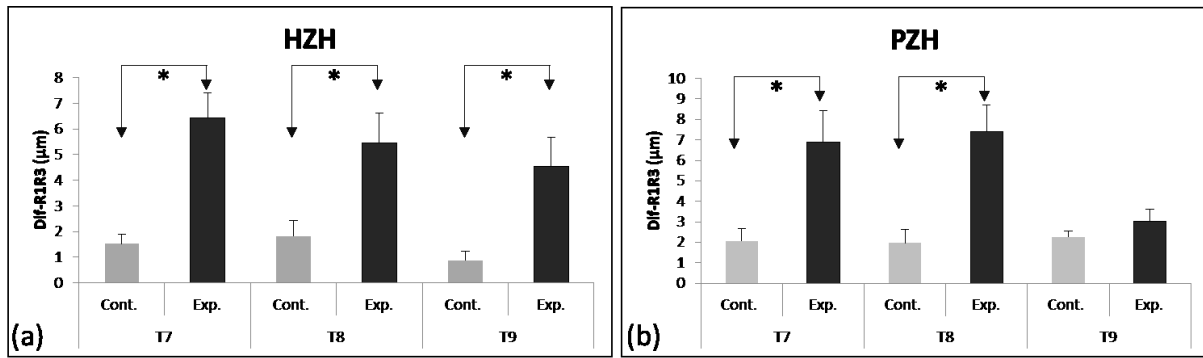


Figure 3-4. (a) Hypertrophic (HZH) and (b) proliferative (PZH) zones height (μm) in the tested segments. A significantly higher Dif-R1R3 was found for all tested levels (T7, T8, T9) for the HZH when comparing the experimental group (Exp.) with the control one (Cont.). This Dif-R1R3 was also significantly higher at levels T7 and T8 for PZH (* $p < 0.05$).

Results for Dif-R1R3 of hypertrophic cells height (CH) and the number of chondrocytes per column are presented in Figure 3-5 for the tested segments. For hypertrophic cells height, the Dif-R1R3 was significantly higher for T7 level only, with an increase of 185% in the experimental group compared to controls (Figure 3-5a). Furthermore, an increase of 394% of Dif-R1R3 was found for the number of chondrocytes per column at T8 when comparing experimental and control groups (Figure 3-5b).

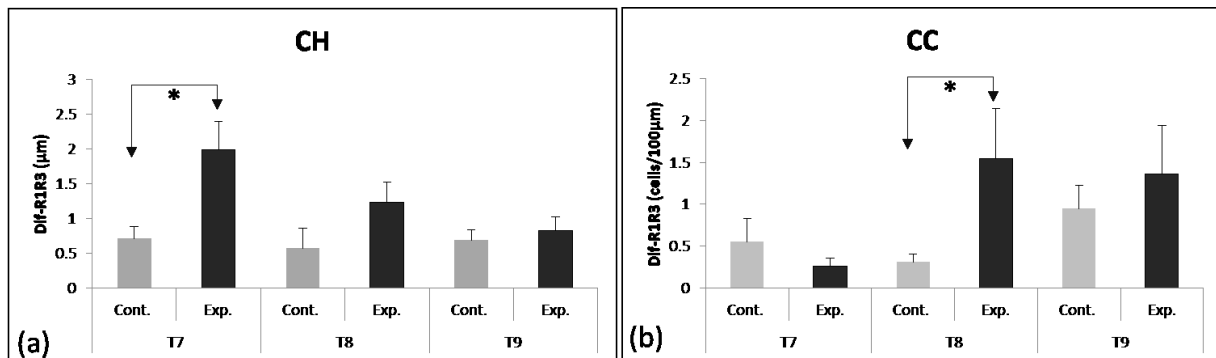


Figure 3-5. (a) Hypertrophic cells height (CH, μm) and (b) number of proliferative chondrocytes per column (CC, cells/100 μm) in the tested segments. A significantly increased Dif-R1R3 was found for CH at T7 level, and for CC at T8 level (* $p < 0.05$).

Concerning the adjacent segments (T11-T12), no significant difference was found for Dif-R1R3 for hypertrophic and proliferative zone heights, when comparing experimental and control groups. Similarly, this Dif-R1R3 remains without significant changes for the number of chondrocytes per column and hypertrophic cells height (data not shown).

3.6 Discussion

A significant growth modulation after three months of instrumentation was successfully obtained with the new intra-vertebral staple device. This modulation was reflected by a reduced vertebral growth rate from the applied pressure of the implant. This result agrees with studies reported in other animal models undergoing growth plate compression, and follows the well-established Hueter-Volkman principle. In fact, significant 15 to 30% growth rate reduction have been observed on caudal rat vertebrae under dynamic or static compression [23], [24], [25]. Furthermore, our findings showed that this growth modulation was achieved via a significant reduction of the average growth rate near the implant's region (region 3), as observed in other tested vertebral staples. Wakula Y. et al. (2012) [26] found 43% reduction of growth rates in the implant's side between control and experimental animals while evaluating a shape memory alloy intervertebral staple in a pig model. In our study, the achieved reduction within the tested vertebrae between regions 1 and 3 was around 12 to 16%, approximately 3 times less than the reduction reported for devices that span the intervertebral disc [27]. This smaller growth rate reduction within those two regions in the tested vertebrae is likely caused by a non-significant growth rate reduction in the opposite side of the implant observed in this study (of around 11% in region 1) in the experimental group, which is unexpected for this type of devices. We believe that this reduction could be a consequence of the screws length and positioning, since they were long enough to reach this region and, sometimes, deviated from the parallel plane of the growth plate, hence applying pressure over region 1 (Figure 1, T8 level, bottom screw). This event was observed while evaluating the results of average growth rate in 7 from 21 stapled vertebrae (33%) and confirmed by means of postero-anterior and lateral radiographs. Therefore, the potential of the implant could be improved with a better positioning of the screws, or shortened screws while ensuring a sufficient bone fixation.

The effective growth rate modification of a given vertebra, useful for the correction of scoliotic deformities, is in fact the relative combination of the growth rate modulation of the instrumented vs. non instrumented sides generating important changes in the hypertrophic and proliferative zone histomorphometric parameters. Indeed, significant reductions were found in heights of the hypertrophic cells as well as in the proliferative and hypertrophic zones, and in the number of chondrocytes per column when comparing left and right sides of growth plates between experimental and control groups. These histomorphometric changes are not a phenomenon unheard of in animal models following compression. Ménard A-L. et al. (2014) [24] reported, for caudal rat vertebrae dynamically loaded under compression, a significant 17% reduction on the overall growth plate height, 14% decrease in hypertrophic cells height, and 13% decrease in the number of chondrocytes per column between the experimental and control group. These findings are also consistent with those from Valteau B. et al. (2011) [23] in similar experimental conditions, where they found significant reductions of 14% in both hypertrophic and proliferative zone heights, 19% reduction in the number of proliferative cells per column and 15% in hypertrophic cells height. Furthermore, the changes in hypertrophic zone histomorphometric parameters have also been reported for other vertebral staples in a pig model [15]. When evaluating the local effects of a previous one-sided version of the present device, Driscoll M. et al. (2016) [14] found a significant reduction in the hypertrophic zone height of the instrumented vertebrae in contrast with the non-instrumented as well as a reduction on the hypertrophic cells height for instrumented vertebrae compared to the non-instrumented ones. However, these studies did not evaluate the effects of the compression over the proliferative zone. These histomorphometric changes could be associated with the stiffness of the hypertrophic and proliferative zones. Since these zones have been evaluated as the least rigid growth plate zones, especially in pigs (half as stiff as the reserve zone), they experience the greatest deformation under compression [8], [28], [29].

The new intra-vertebral staple mainly generated local effects in the epiphyseal growth plates. Indeed, no significant changes on growth rate measurements and histomorphometric parameters were found between control and experimental growth plates of the adjacent levels (T11 and T12). Therefore, we confirm that no curvature was detected at these levels as a compensation mechanism of the pig to maintain the forward looking gaze as reported during the vertebral wedging analysis of this device [21].

In spite of the limitations of this study using a porcine model to test a new device intended for humans and carrying vertebral anatomy differences between the two species, the use of young pigs allowed the local and detailed evaluation of the action of the present device. During this study, the histological analysis of growth plates was performed considering relative values, such as the difference between regions 1 and 3, rather than comparing absolute values. This approach was chosen to normalize the parameter changes and take into account the possible inter-animal variability in the mechanobiological responses. Results of the present study show only significant alterations of chondrocytes in the proliferative zone in one of the three analyzed vertebrae. The 2D technique used in this study does not allow the visualization of the 3D nature of the proliferative cells columns, preventing the correct visualization of all cells composing a single column. Improvements could be done on this matter by implementing three dimensional stereological methods. In addition, further analyses are needed to confirm the regional effects of the device such as the intervertebral disc health and other connective tissues preservation.

In conclusion, the new two-sided intra-vertebral staple implant achieved a significant growth modulation after three months of instrumentation, associated with a significant reduction in the average growth rate within the instrumented region. At the histomorphometric level, this study showed that both hypertrophic and proliferative zone parameters are major contributors to the average growth rate reduction induced by the implant, with the proliferative and hypertrophic zones being the most mechanically sensitive zones of growth plates. Moreover, the local potential of the implant was also highlighted since no mechanobiological effects were found in the adjacent segments.

3.7 References

- [1] J. Lonstein and J. Carlson, “The prediction of curve progression in untreated idiopathic scoliosis during growth,” *J. bone Jt. Surg.*, vol. 66-A, no. 7, pp. 1061–1071, 1984.
- [2] S. L. Weinstein, L. A. Dolan, J. C. Y. Cheng, A. Danielsson, and J. A. Morcuende, “Adolescent idiopathic scoliosis,” *Lancet*, vol. 371, no. 9623, pp. 1527–1537, 2008.
- [3] M. L. Nault, J. M. Mac-Thiong, M. Beaudry, I. Turgeon, J. DeGuise, H. Labelle, and S. Parent, “Three-Dimensional spinal morphology can differentiate between progressive and nonprogressive patients with adolescent idiopathic scoliosis at the initial presentation,” *Spine (Phila. Pa. 1976)*, vol. 39, no. 10, pp. 601–606, 2014.
- [4] M. Asher and D. Burton, “Adolescent idiopathic scoliosis: natural history and long term treatment effects,” *Scoliosis J.*, vol. 1, no. 2, pp. 1–10, 2006.
- [5] P. J. Kiely and M. P. Grevitt, “Recent developments in scoliosis surgery,” *Curr. Orthop.*, vol. 22, no. 1, pp. 42–47, 2008.
- [6] A. J. Danielsson, I. Wiklund, K. Pehrsson, and A. L. Nachemson, “Health-related quality of life in patients with adolescent idiopathic scoliosis : a matched follow-up at least 20 years after treatment with brace or surgery,” *Eur Spine J*, vol. 10, no. 4, pp. 278–288, 2001.
- [7] C. Mehlman, A. Araghi, and D. Roy, “Hyphenated history : the Hueter-Volkman law,” *Am. J. Orthop.*, vol. 26, no. 11, pp. 798–800, 1997.
- [8] I. Villemure and I. A. F. Stokes, “Growth plate mechanics and mechanobiology . A survey of present understanding,” *J. Biomech.*, vol. 42, no. 12, pp. 1793–1803, 2009.
- [9] C. H. Crawford and L. G. Lenke, “Growth modulation by means of anterior tethering resulting in progressive correction of juvenile idiopathic scoliosis: A case report,” *J. Bone Jt. Surg.*, vol. 92, no. 1, pp. 202–209, 2010.
- [10] R. R. Betz, A. Ranade, A. F. Samdani, R. Chafetz, L. P. D’Andrea, J. P. Gaughan, J. Asghar, H. Grewal, and M. J. Mulcahey, “Vertebral Body Stapling. A Fusionless Treatment Option for a Growing Child With Moderate Idiopathic Scoliosis,” *Spine (Phila. Pa. 1976)*, vol. 35, no. 2, pp. 169–176, 2010.

- [11] N. Cobetto, C. E. Aubin, and S. Parent, “Surgical planning and follow-up of anterior vertebral body tethering in pediatric idiopathic scoliosis using a patient-specific finite element model integrating growth modulation,” (in Press). *Spine Deform.*, 2017.
- [12] N. Cobetto, S. Parent, and C. E. Aubin, “3D correction over 2 years with anterior vertebral body growth modulation: a finite element analysis of screw positioning, cable tensioning and postoperative functional activities,” *Clin. Biomech.*, vol. 51, no. 2018, pp. 26–33, 2018.
- [13] J. Sarwark and C. E. Aubin, “Growth Considerations of the Immature Spine,” *J. Bone Jt. Surgery-American*, vol. 89, no. Suppl 1, pp. 8–13, 2007.
- [14] M. Driscoll, C. E. Aubin, A. Moreau, Y. Wakula, S. Amini, and S. Parent, “Novel Hemi-Staple for the Fusionless Correction of Pediatric Scoliosis. Influence on Intervertebral Disks and Growth Plates in a Porcine Model,” *Clin Spine Surg*, vol. 29, no. 9, pp. 457–464, 2016.
- [15] D. I. Bylski-Austrow, E. J. Wall, D. L. Glos, E. T. Ballard, A. Montgomery, and H. Alvin, “Spinal Hemiepiphysiodesis Decreases the Size of Vertebral Growth Plate Hypertrophic Zone and Cells,” *J. Bone Jt. Surg.*, vol. 91, no. 3, pp. 584–593, 2009.
- [16] J. H. Carreau, C. L. Farnsworth, T. Bastrom, N. Bryan, and P. O. Newton, “The modulation of spinal growth with nitinol intervertebral stapling in an established swine model,” *J Child Orthop*, vol. 6, no. 3, pp. 241–253, 2012.
- [17] K. J. Hunt, J. T. Braun, and B. A. Christensen, “The Effect of Two Clinically Relevant Fusionless Scoliosis Implant Strategies on the Health of the Intervertebral Disc. Analysis in an Immature Goat Model,” *Spine (Phila. Pa. 1976)*, vol. 35, no. 4, pp. 371–377, 2010.
- [18] C. E. Aubin, J. F. Sarwark, E. Schmid, and S. Parent, “Fusionless vertebral physeal device and method,” US 9.393.058, 2016.
- [19] E. Schmid, C. E. Aubin, A. Moreau, J. Sarwark, and S. Parent, “A novel fusionless vertebral physeal device inducing spinal growth modulation for the correction of spinal deformities,” *Eur Spine J*, vol. 17, no. 10, pp. 1329–1335, 2008.
- [20] M. Driscoll, C.-É. Aubin, A. Moreau, Y. Wakula, J. Sarwark, and S. Parent, “Spinal growth modulation using a novel intravertebral epiphyseal device in an immature porcine model,” *Eur Spine J*, vol. 21, no. 1, pp. 138–144, 2012.

- [21] B. Hachem, C. E. Aubin, and S. Parent, “Local Epiphyseal Growth Modulation for the Early Treatment of Progressive Scoliosis: Experimental Validation Using A Porcine Model,” *Spine (Phila. Pa. 1976).*, vol. 41, no. 17, pp. E1009–1015, 2016.
- [22] K. Sergerie, S. Paren, P. F. Beauchemin, I. Londoño, F. Moldovan, and I. Villemure, “Growth Plate Explants Respond Differently to In Vitro Static and Dynamic Loadings,” *J. Orthop. Res.*, vol. 29, no. 4, pp. 473–480, 2011.
- [23] B. Valteau, G. Grimard, I. Londono, F. Moldovan, and I. Villemure, “In vivo dynamic bone growth modulation is less detrimental but as effective as static growth modulation,” *Bone*, vol. 49, no. 5, pp. 996–1004, 2011.
- [24] A. L. Ménard, G. Grimard, B. Valteau, I. Londono, F. Moldovan, and I. Villemure, “In Vivo Dynamic Loading Reduces Bone Growth Without Histomorphometric Changes of the Growth Plate,” *J. Orthop. Res.*, vol. 32, no. 9, pp. 1129–1136, 2014.
- [25] M. Cancel, G. Grimard, D. Thuillard-Crisinel, F. Moldovan, and I. Villemure, “Effects of in vivo static compressive loading on aggrecan and type II and X collagens in the rat growth plate extracellular matrix,” *Bone*, vol. 44, no. 2, pp. 306–315, 2009.
- [26] Y. Wakula, S. Paren, and I. Villemure, “Characterization of in vivo vertebral growth modulation by shape memory alloy staples on a porcine model for the correction of scoliosis,” in *Research into Spinal Deformities 7*, C. E. Aubin, I. Stokes, H. Labelle, and A. Moreau, Eds. Montreal: IOS Press, 2010, pp. 224 – 225.
- [27] D. Song, C. Meng, G. Zheng, W. Zhang, R. Zhang, L. Bai, and Y. Zhang, “Effect of staple on growth rate of vertebral growth plates in goat scoliosis,” *Zhongguo Xiu Fu Chong Jian Wai Ke Za Zhi*, vol. 23, no. 1, pp. 72–75, 2009.
- [28] S. Amini, D. Veilleux, and I. Villemure, “Tissue and cellular morphological changes in growth plate explants under compression,” *J. Biomech.*, vol. 43, no. 13, pp. 2582–2588, 2010.
- [29] K. Sergerie, M. O. Lacoursière, M. Lévesque, and I. Villemure, “Mechanical properties of the porcine growth plate and its three zones fromunconfined compression tests,” *J. Biomech.*, vol. 42, no. 4, pp. 510–516, 2009.

- [30] B. Hachem, “Porcine spine finite element model of progressive experimental scoliosis and assessment of a new dual-epiphyseal growth modulating implant,” École Polytechnique de Montréal, 2016.

CHAPITRE 4 ÉTUDE ADDITIONNELLE EN RELATION AVEC LES EFFETS DE L'AGRAFE INTRAVERTEBRALE SUR LE DISQUE INTERVERTEBRAL DU RACHIS PORCIN INSTRUMENTÉ

4.1 Introduction

Les implants sans fusion ont démontré un grand potentiel comme futurs traitements de la SIA, corrigeant progressivement la courbure à partir de la modulation de la croissance. Cependant, ce type d'implant couvre ou englobe généralement l'espace du DIV, pouvant ainsi mener à une dégénérescence discale si les charges de compression sont très élevées [93]. Des études avec modèles animaux utilisant ce type d'implant ont montré une diminution dans le contenu et la synthèse de protéoglycanes dans les disques [113], [114], un des facteurs déclenchant la dégénérescence. Cette réduction est souvent accompagnée d'une diminution dans le contenu d'eau dans l'AF [113]. Par ailleurs, des changements dans le type de collagène ont également été observés [114], [115]. Ces facteurs sont aussi considérés comme des facteurs déclencheurs, avec une transformation du DIV en un tissu plus fibreux. De plus, une diminution dans l'épaisseur des PECs a été aussi rapportée, dû à la réduction dans leur vascularisation du côté de l'implant [93], de la même façon qu'une diminution dans la hauteur totale du DIV aux niveaux instrumentés. En conséquence, la dégénérescence peut être considérée comme l'accumulation de changements compositionnels et/ou structurels des différents composants du DIV, causant en outre des modifications dans la biomécanique du rachis [58], [56], [61]. Dans le but d'éviter d'englober le DIV, une nouvelle agrafe intravertébrale a été développée, mais ces effets sur la santé des DIVs restent à caractériser. Ce chapitre complète l'évaluation locale des effets de cette agrafe présentée dans le Chapitre 3 avec une étude sur le DIV. Cette section du mémoire détaille notamment les composants de l'étude, le protocole expérimental utilisé et les résultats obtenus, dans le but de compléter l'objectif 2.

4.2 Méthodologie

4.2.1 Préparation des tissus et colorations histologiques

Onze segments de rachis porcins thoraciques provenant d'une étude précédente [6] ont été utilisés pour cette analyse. Comme illustré dans la section 3.4.1 du Chapitre 3, dans une étude précédente, sept animaux ont subi l'induction d'une scoliose (groupe expérimental) avec une agrafe intravertébrale et quatre autres animaux ont servi de contrôles (groupe contrôle). Le segment testé incluait T7-T8-T9 (niveau instrumenté dans le groupe expérimental), et le segment adjacent T11-T12 (niveau adjacent à l'instrumentation dans le groupe expérimental). Suite à la collecte des segments rachidiens, le processus d'enrobage dans le MMA et la coupe des séries des lames histologiques (6 μ m), deux lames de chacun des trois blocs analysés (deux blocs du segment testé et un du segment adjacent, voir section 3.4.1) ont été utilisées pour l'évaluation qualitative de la santé du DIV. De la même façon que pour les PCs, les disques analysés ont été virtuellement divisés dans trois régions comme montré dans la Figure 3-2.

Pour ce faire, les lames ont subi un processus de déplastification à l'aide de l'EGMA et elles ont été traitées avec l'un des protocoles de coloration suivants : une des deux lames a été colorée avec un protocole pour la Safranine-O (Saf-O), et l'autre avec un protocole pour l'Hématoxyline et l'Éosine (H&E). Pour la coloration Saf-O, les lames ont d'abord été colorées avec l'Hématoxyline d'Weigert (SigmaAldrich), différenciées en alcool acide (1% HCL et 70% éthanol), puis colorées avec 0.1% Fast-Green (SigmaAldrich) et 0.1% Saf-O (Bioshop, Burlington, ON, Canada). En ce qui concerne la coloration H&E, les lames ont été colorées pendant 4 min avec l'Hématoxyline Harry (Fisher Scientific), différenciées dans l'alcool acide et avec 1% carbonate de lithium (Laboratoire MAT, Quebec, Canada), puis colorées avec l'Éosine Y (SigmaAldrich). Suite aux colorations, les lames ont été déshydratées avec des concentrations croissantes d'alcool, suivi d'un bain de xylène, pour enfin être montées à l'aide du Permount, un milieu de montage permanent.

4.2.2 Analyse du DIV

L'analyse de la santé du DIV a été faite sur les deux segments, testé et adjacent, à l'aide du système de notation histologique de Rutges [116]. Ce système permet l'évaluation et la notation de toutes les caractéristiques morphologiques associées à la dégénérescence présentées auparavant dans la section 1.1.2.5 du Chapitre 1 (Tableau 4-1). Il est composé notamment de six éléments concernant les trois principaux composants du DIV (l'AF, le NP et les PECs), et il a une excellente fiabilité intra-observateur et une bonne fiabilité inter-observateur tant pour des observateurs expérimentés dans l'histologie du DIV, comme pour des observateurs sans expérience [116].

Chacun des six éléments est noté entre 0, 1 ou 2, ce qui correspond à un score maximal de 12. Une note de 0 correspond à aucune caractéristique dégénérative, une note de 1 à des caractéristiques de dégénérescence légères et une note de 2 à des caractéristiques de dégénérescence sévères. Les changements dans la matrice du NP ont été exclus de l'analyse étant donné qu'ils ne pouvaient pas être clairement identifiés à l'aide des colorations effectuées. En conséquence, le score total maximal était de 10, considérant les cinq éléments restants. Un score de 0 correspondait donc à un DIV complètement sain, et un score de 10 à un DIV complètement dégénéré.

Deux observateurs indépendants ont noté tous les DIVs, une fois chacun. Les deux observateurs ont été brièvement formés sur la méthode pour fournir les notes avec quelques exemples histologiques de chaque degré de dégénérescence par élément noté. Le degré de dégénérescence du DIV a été évalué sur un total de 10 images par DIV prises à l'aide d'un microscope optique (Leica DMR equipped with a Qimaging Retiga Camera). Ceci correspondait à cinq images par région (régions 1 et 3) : deux images (2.5X) pour l'évaluation de la morphologie de l'AF et la frontière AF/NP; une image (5X) pour l'analyse du PEC; et deux images (20X) pour l'évaluation de la cellularité du NP et de la coloration de la matrice. Chacune de ces analyses a été faite avec la coloration spécifiée dans le Tableau 4-1.

Tableau 4-1. Système de notation histologique Rutges, excluant l'élément sur la structure de la matrice du NP. Brève description de chaque note et du type de coloration utilisée pour chaque élément analysé. AF: anneau fibreux. NP: noyau pulpeux. PEC : plaque d'extrémité cartilagineuse. H&E: Hématoxyline et Éosine. Saf-O : Safranine-O.

Élément	Note	Coloration
PEC	0: Structure homogène; épaisseur régulière	H&E
	1: Irrégularités légères; nombre limité des microfractures; épaisseur localement diminuée	
	2: Irrégularités sévères avec multiples microfractures et diminution générale de l'épaisseur	
Morphologie de l'AF	0: Bien organisée, structure avec forme de demi-anneau, lamelles de collagène	Saf-O
	1: Rupture partielle de l'AF; perte de la forme de demi-anneau	
	2: Rupture totale de l'AF; aucune lamelle de collagène en forme de demi-anneau intacte	
Frontière AF/NP	0: Frontière claire entre l'AF et le NP	Saf-O
	1: Frontière moins claire, perte de la démarcation annulaire-nucléaire	
	2: Aucune frontière distinguable entre l'AF et le NP	
Cellularité NP	0: Cellularité normale; aucune amas de cellules	H&E
	1: Cellularité mixée; patron normal avec quelques amas de cellules	
	2: Cellularité présentant principalement des amas, nids de chondrocytes présents	
Coloration de la matrice du NP	0: Coloration intense : couleur orange domine	Saf-O
	1: Coloration réduite: couleur orange légèrement mélangée avec un peu de vert	
	2: Coloration faible : augmentation de la présence de la couleur verte	

4.3 Résultats

Les résultats de cette analyse sont présentés dans la Figure 4-1. Les scores obtenus sont groupés en cinq catégories, de 0 à 10, afin de faciliter l'analyse. Ces catégories sont présentées dans la Figure 4-1 (DIV sain, dégénérescence légère, modérée, sévère ou complète). Les résultats pour le groupe contrôle sont présentés en bleu clair et foncé et ceux du groupe expérimental en rouge clair ou foncé.

En ce qui concerne les scores entre 0 et 3, 100% de DIVs du groupe contrôle étaient sains (25%) ou avec une dégénérescence légère (75%) dans les deux régions 1 et 3, tandis que 1/14 (7.1%) DIV du groupe expérimental a présenté une dégénérescence légère dans la région 3. Les DIVs avec ces scores totaux ont présenté soit des irrégularités légères ou une diminution locale de l'épaisseur du PEC, soit une perte légère dans la structure en forme de demi-anneau de l'AF, surtout pour ceux qui avaient une note de 2 ou 3 (Figures 4-2a et 4-2b). Pour les DIVs avec un score entre 4 et 6, 78.6% et 42.9% des DIVs expérimentaux ont présenté une dégénérescence modérée dans les régions 1 et 3, respectivement. Les disques de ces catégories présentaient majoritairement des irrégularités légères dans la structure de la PEC et une diminution de son épaisseur, ainsi que quelques amas cellulaires dans le NP, une coloration réduite de sa matrice, avec un mélange léger de vert, et une perte de sa structure générale (Figure 4-2c). Par ailleurs, 21.4% et 42.8% des DIVs expérimentaux ont été sévèrement dégénérés dans les régions 1 et 3, respectivement; et 1/14 (7.1%) des DIVs ont présenté une dégénérescence complète dans la région 3. Ces DIVs avaient également une perte partielle ou voire complète de la frontière entre l'AF et le NP, accompagnée d'une perte de la morphologie de l'AF, de fractures multiples dans la structure de la PEC qui était devenue complètement irrégulière (Figure 4-2d et 4-2e). Au niveau adjacent, la santé des disques correspondants a été préservée (voir Annexe A).

La dégénérescence observée dans les DIVs du groupe expérimental, étant majoritairement modérée et sévère, est peut-être due à la faible épaisseur des disques du modèle animal utilisé. Les dents des agrafes qui rentrent dans l'espace entre les DIVs et le deuxième centre d'ossification des vertèbres ont possiblement causé un encombrement des disques, déclenchant ce processus de dégénérescence. Par ailleurs, cette dégénérescence a pu probablement être accentuée par un mauvais positionnement des agrafes. Une discussion plus détaillée sur ces possibles causes

de dégénérescence, ainsi que des améliorations futures sur le protocole expérimental sont présentées dans le chapitre 5.

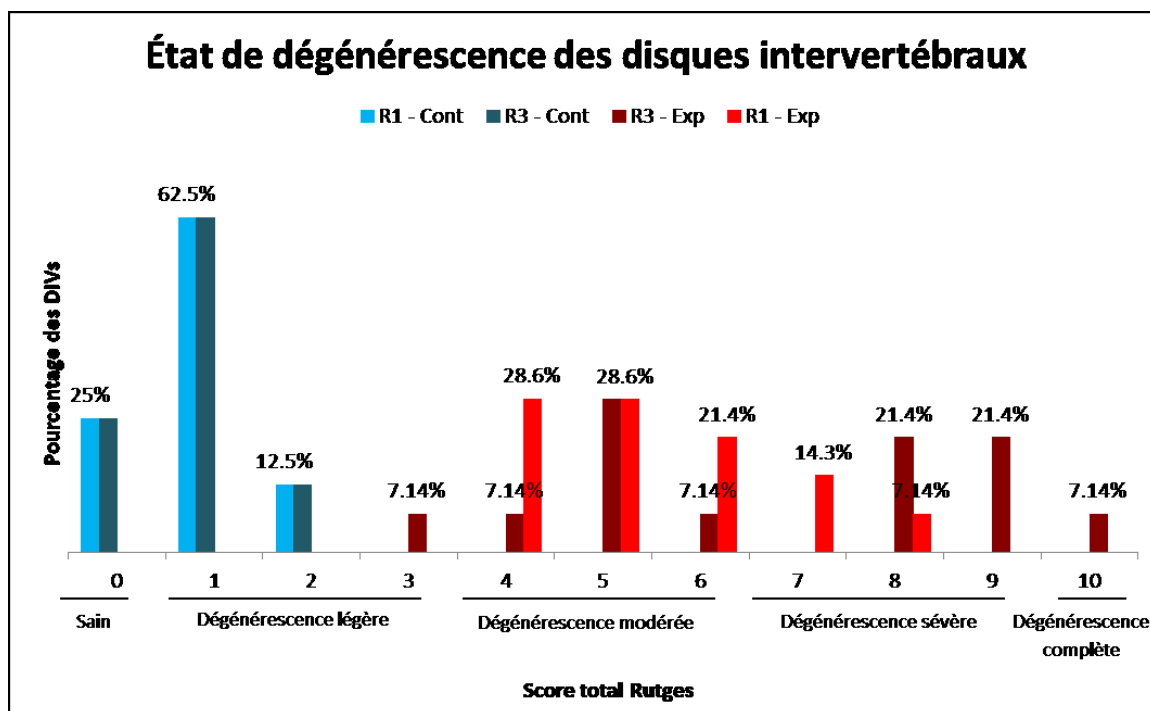


Figure 4-1. Score total de dégénérescence évalué à partir du système de notation histologique de Rutges. 0 : DIV sain et 10 : DIV complètement dégénéré. Dans le groupe contrôle, 25% des disques ont été évalués comme sains, tandis que 75% ont présenté une dégénérescence légère dans les deux régions 1 et 3. Pour le groupe expérimental, 78.6% des DIVs ont présenté une dégénérescence modérée et 21.4% une dégénérescence sévère dans la région 1. Dans la région 3, 7.1% des DIVs ont été évalués comme légèrement dégénérés, 35.7% avec une dégénérescence modérée, alors que 50% des disques ont présenté une dégénérescence sévère ou même complète.

Cont : groupe contrôle. Exp : groupe expérimental.

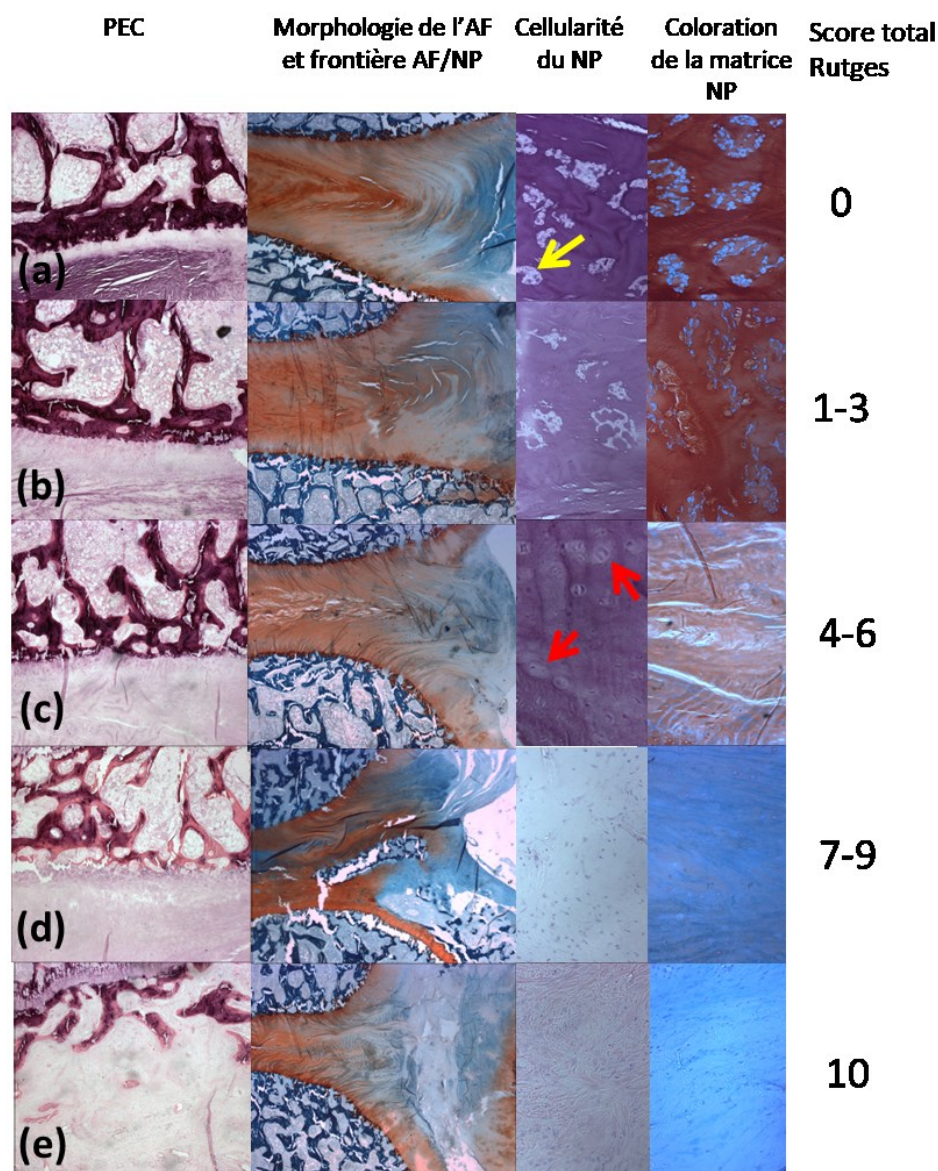


Figure 4-2. Exemples types de coupes de disques obtenues pour chacune des catégories de score total de Rutges. (a) 0 pour un DIV sain, (b) 1 à 3 pour une dégénérescence légère, (c) 4 à 6 pour une dégénérescence modérée, (d) 7 à 9 pour une dégénérescence sévère, et (e) 10 pour une dégénérescence complète. Pour chaque catégorie, une image de chaque élément évalué est présentée (de la gauche vers la droite): PEC (5X), morphologie de l'AF et frontière AF/NP (2.5X, une image est présentée pour ces deux éléments), cellularité du NP (20X), et coloration de la matrice NP (20X). PEC : plaque d'extrémité cartilagineuse. AF : anneau fibreux. NP : noyau pulpeux. La flèche jaune pointe vers un groupe normal de cellules dans le NP, tandis que les flèches rouges pointent vers des amas irréguliers de cellules.

CHAPITRE 5 DISCUSSION GÉNÉRALE

Le travail réalisé dans le cadre de ce projet a permis d'analyser les effets locaux de l'agrafe intravertébrale. En premier lieu, concernant les analyses des effets mécanobiologiques de cet implant, le modèle porcin utilisé a permis d'étudier de façon détaillée les plaques de croissance épiphysaires et de constater que :

- L'agrafe intravertébrale réduit significativement le taux de croissance moyen (TCM) après trois mois d'instrumentation chez les porcs expérimentaux, et ce de façon locale dans la région avec l'implant (région 3).
- Cet implant a mené à une réduction inattendue du taux de croissance dans la région sans implant des vertèbres testées du groupe expérimental, probablement à cause du positionnement et la longueur des vis utilisées pour sa fixation.
- Cette modulation de croissance s'est traduite au niveau de l'histomorphométrie par des changements significatifs dans tous les paramètres évalués, mais pas dans tous les niveaux rachidiens, possiblement à cause de la faible rigidité de ces deux zones.
- Cet implant a eu seulement des effets locaux sur les niveaux testés, puisque aucun changement n'a pas été observé ni dans le taux de croissance ni dans les paramètres histomorphométriques évalués au segment adjacent (T11-T12).

Des éléments de discussion additionnels à ceux présentés dans la section 3.6 de l'article scientifique (Chapitre 3) sont exposés ci-dessous.

L'action de la nouvelle agrafe intravertébrale a induit des changements significatifs au niveau des chondrocytes dans les zones proliférative et hypertrophique, et dans la hauteur de la zone proliférative, mais pas dans tous les niveaux testés. En effet, les résultats de cette étude ont montré une réduction significative dans la hauteur des chondrocytes hypertrophiques au niveau T7, dans le nombre de chondrocytes prolifératives par colonne au niveau T8, et dans la hauteur de la zone proliférative aux niveaux T7 et T8. L'absence des changements significatifs de ces paramètres dans certains niveaux n'est cependant pas totalement surprenante. Ces observations pourraient être une conséquence de l'application d'une compression sur les plaques de croissance, qui serait similaire à des chargements physiologiques préservant la morphologie de celle-ci [31]. De plus, la croissance n'est pas un phénomène purement lié à ces paramètres

histomorphométriques mais aussi à divers facteurs comme les changements dans les cycles cellulaires, la libération hormonal pour le contrôle du stress, ou le taux de synthèse/dégradation de la matrice extracellulaire [32], [16]. Par conséquent, l'évaluation des effets de l'implant sur la biologie des plaques de croissance épiphysaires devrait faire partie de travaux futurs afin de mieux cerner le processus de modulation de croissance, à partir d'une meilleure compréhension de la prolifération, la différenciation, et l'hypertrophie cellulaire, ainsi que les altérations au niveau de la matrice extracellulaire.

L'utilisation de la nouvelle agrafe intravertébrale a résulté en une dégénérescence dans les disques intervertébraux. Dans la présente étude, une dégénérescence modérée, sévère ou même complète a été observée dans la majorité des disques des segments testés. Cette dégénérescence a pu possiblement être causée par l'encombrement du disque par la présence de l'implant. En effet, les disques intervertébraux porcins sont très minces (autour de 2 mm au niveau thoracique [89]) et, en conséquence, introduire un implant de 0.5 mm d'épaisseur a possiblement déclenché ce processus menant à la dégénérescence des différents composants du disque. Ceci expliquerait également que la dégénérescence observée a été plus marquée dans la région de l'implant (région 3) que dans la région opposée (région 1). Des résultats similaires ont été trouvés lors de l'évaluation de la santé des disques intervertébraux pour une agrafe intravertébrale unilatérale [117]. Dans cette étude, les auteurs ont rapporté l'observation d'un début de dégénérescence des disques intervertébraux, concluant que la préservation de la santé de ceux-ci restait une inquiétude qui pourrait être réduite avec la diminution de l'épaisseur des dents (0.5 mm également pour cet implant). En tenant compte des limites liées au modèle porcin utilisé, la validation des effets de ce nouveau dispositif sur la préservation de la santé des disques intervertébraux n'a pas pu être complètement réalisée. Cependant, on pourrait suggérer que les effets de l'implant observés dans cette étude seraient mitigés dans le disque intervertébral humain, étant donné qu'il est presque deux fois plus épais que les disques porcins [89]. Un modèle animal avec des DIVs plus épais devrait être considéré pour une future évaluation de l'implant, dans le but d'imiter l'environnement mécanique et nutritionnel présent chez l'humain. Un modèle de chèvre, par exemple, pourrait être considéré dans l'avenir, car il possède des disques épais comparés à d'autres animaux de même taille comme les porcs ou les moutons [118], et similaires à ceux des humains au niveau lombaire [119]. Par ailleurs, la diminution de

l'épaisseur des dents de l'agrafe intravertébrale pourrait aider à mieux préserver la santé des DIVs, comme mentionné auparavant.

Le positionnement incorrect de l'implant est aussi un élément pouvant entraîner le processus de dégénérescence du disque. Cet impact a été observé dans 6/14 (43%) des disques testés, lors de l'analyse des images μ CTs prises dans l'étude antérieure à ce projet [6]. Dans ces images, il était possible de voir que l'implant rentrait davantage dans la vertèbre dans 43% de cas, au lieu d'être entre le disque et le deuxième centre d'ossification (Figure 5-1). Ces disques étaient par ailleurs parmi ceux présentant la plus grande dégénérescence dans l'analyse qualitative présentée dans le Chapitre 4. Pendant l'observation histologique, nous avons pu constater que le fait de pénétrer davantage dans la vertèbre a affecté les plaques d'extrémité cartilagineuses, ce qui a pu mener à un déficit nutritionnel dans le disque, accentuant la dégénérescence. Cette observation sur l'impact du positionnement de l'implant a été également rapportée lors des évaluations locales de la version unilatérale de cet implant [117]. Le développement d'une technique plus robuste pour guider le positionnement des implants pendant la chirurgie permettrait de maintenir un flux nutritionnel adéquat des disques et, en conséquence, la santé de ceux-ci.

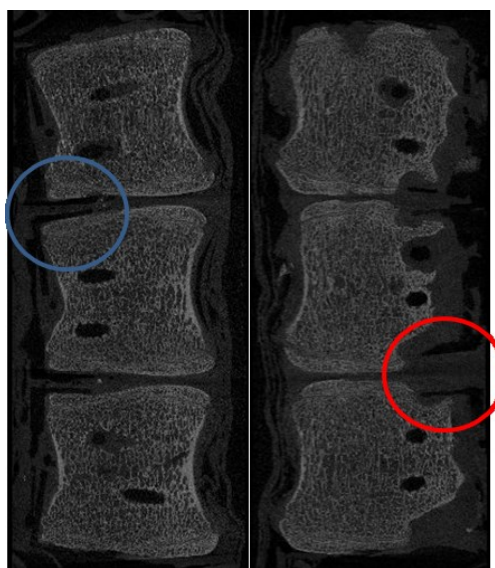


Figure 5-1. Images μ CTs des vertèbres instrumentées avec l'agrafe intravertébrale. (Gauche) DIV présentant une dégénérescence modérée : les dents de l'implant sont placées entre le DIV et le deuxième centre d'ossification (cercle bleu). (Droite) DIV présentant une dégénérescence sévère : les dents de l'implant rentrent davantage dans les vertèbres et touchent les PECs (cercle rouge).

Le choix d'un modèle animal pour une analyse détaillée des effets locaux d'un implant destiné pour la colonne vertébrale humaine doit tenir compte des limites en lien avec les différences anatomiques des deux espèces. L'utilisation des quadrupèdes comme modèles *in vivo* pour des études portant sur le rachis se base sur le fait que l'anatomie de leur colonne vertébrale est similaire à celle de l'humain et qu'elle est principalement chargée axialement (grâce à l'action des différents muscles et ligaments) comme dans le cas des bipèdes [88]. Le modèle animal porcin est le plus fréquemment utilisé pour l'évaluation des nouveaux implants de fusion vertébrale et de techniques d'instrumentations; il est connu comme le plus représentatif du rachis humain au niveau de la distribution des courbures et sa composition [89]. Cependant, il existe plusieurs différences entre ces deux espèces, dont on doit tenir compte dans l'extrapolation des résultats obtenus. La première différence correspond aux charges axiales, car les charges supportées par le rachis porcin sont plus élevées que celles supportées par le rachis humain. Ce phénomène mène à une densité osseuse plus élevée des vertèbres porcines par rapport à celle des humains [120]. Cette différence doit être considérée quand il s'agit d'évaluer le descellement de l'implant, car il sera sous-estimé avec ce modèle. Finalement, des différences concernant l'épaisseur des disques et la présence d'un deuxième centre d'ossification vertébral chez les porcs sont aussi d'importance au moment de l'extrapolation [99]. Les disques intervertébraux porcins, comme mentionnés auparavant, sont moins épais que leur équivalent chez l'humain, ce qui mène à des différences au niveau du transfert des nutriments. Le deuxième centre d'ossification se situe entre le disque et le corps vertébral, ce qui fait que le positionnement de cette nouvelle agrafe dans ce modèle n'est pas directement sur les plaques de croissance. Chez l'humain, l'agrafe se situerait directement entre la plaque de croissance et le disque intervertébral, car il n'y a pas de second centre d'ossification vertébral. Ceci pourrait mener à des différences dans les chargements appliqués sur les plaques de croissance et les changements morphologiques observés dans cette étude.

Les résultats de la présente étude et ceux portant sur les résultats globaux de cette agrafe intravertébrale peuvent potentiellement être utilisés afin de valider un MEF du rachis porcin. En effet, un MEF du rachis porcin a été précédemment développé et vérifié pour représenter une instrumentation par vis et câbles appliquant des forces tout le long du rachis [99]. Ce MEF n'a cependant pas été validé pour être utilisé comme une plateforme d'évaluation pour la conception des nouveaux implants sans fusion. En conséquence, les résultats du taux de croissance, ainsi que

l'angle de Cobb ou la cunéiformisation vertébrale pourraient être utilisés pour valider ce modèle à partir l'approche V&V40 de l'ASME (The American Society of Mechanical Engineers). Cette approche *in silico* faciliterait une évaluation préalable des implants sans fusion avec la possibilité de varier un grand nombre de paramètres. Ceci permettrait l'économie de temps et d'argent, puisque le nombre des tests *in vivo* nécessaires avant la conception finale d'un implant serait réduit. Par ailleurs, cette approche offrirait une analyse plus fine de la biomécanique de ce type d'implants, menant à une meilleure compréhension de leur potentiel d'application. Néanmoins, avant de réaliser ce processus de validation, un ajustement de la géométrie du rachis du modèle devait avoir lieu pour qu'elle puisse correspondre à celle utilisée expérimentalement (Annexe B), tout en veillant à ce que le rapport vertèbre/implant reste le même. Ensuite, la création d'une matrice des exigences de crédibilité serait nécessaire afin de comparer entre les résultats simulés et ceux obtenus expérimentalement. Une fois cette démarche complétée, ce MEF porcin pourrait être utilisé comme une plateforme de conception de nouveaux implants sans fusion basés sur la compression.

CHAPITRE 6 CONCLUSIONS ET RECOMMANDATIONS

L'objectif principal de ce projet visait à exploiter les échantillons expérimentaux disponibles pour évaluer les effets locaux de l'agrafe intravertébrale. Les échantillons ont été utilisés afin d'évaluer le taux de croissance et l'histomorphométrie des plaques de croissance, ainsi que la santé du disque intervertébral dans le but d'accomplir le premier objectif spécifique de ce mémoire. Les analyses histologiques ont inclus l'étude des différentes zones de la plaque de croissance, le taux de croissance des vertèbres, ainsi que le degré de dégénérescence du disque.

La première série d'expériences sur les vertèbres a permis de répondre de façon affirmative à la question de recherche qui visait à vérifier si l'agrafe avait des effets locaux sur le taux de croissance vertébrale et sur les paramètres histomorphométriques des plaques de croissance. En effet, les résultats de cette série ont montré une modulation locale de la croissance, observée à travers la diminution du taux de croissance moyen, ce qui s'est traduit par un angle de Cobb d'environ 25° au niveau global. Cette modulation a été reflétée au niveau de la plaque de croissance par une réduction des paramètres des zones hypertrophique et proliférative, ces zones étant les moins rigides de la plaque de croissance et donc potentiellement les plus affectées sous compression. L'insertion des vis s'avère une étape importante pour la fixation de l'implant, afin de permettre à l'agrafe d'agir avec tout son potentiel local.

Pour le disque intervertébral, une deuxième série d'expériences a permis d'adresser la question de recherche sur les effets locaux de cette agrafe intravertébrale sur la santé des disques. Les résultats de cette série ont montré que le modèle porcin utilisé ne permettait pas de répondre complètement à cette question de recherche, compte tenu de la faible épaisseur du disque. Par conséquent, des études supplémentaires sur d'autres modèles animaux sont nécessaires afin d'étudier les effets inhérents à l'implant, notamment sur la préservation de la santé du disque. Une réduction de l'épaisseur de la dent de l'implant et un meilleur positionnement par rapport au disque pourraient améliorer l'utilisation de cette nouvelle agrafe intravertébrale.

Des analyses supplémentaires au niveau adjacent à l'insertion de l'implant ont également permis de confirmer la modulation locale de la croissance, tout en gardant la structure et l'intégrité des tissus adjacents, car aucun changement n'a été relevé dans l'histologie de ces vertèbres (T11 et T12), ni dans la santé du disque correspondant. Des évaluations supplémentaires, comme la quantification de l'amplitude de mouvement et de la zone neutre, permettraient d'évaluer les

effets de l'implant sur la biomécanique du rachis, ainsi que son potentiel thérapeutique pour corriger une déformation déjà existante et déterminer la gamme de valeurs des courbures qu'il serait capable de traiter.

Les résultats de cette étude sur les effets locaux de la nouvelle agrafe intravertébrale sont d'intérêt pour le processus de développement et d'amélioration des nouvelles techniques sans fusion qui ont comme but ultime le traitement des déformations musculosquelettiques et, plus particulièrement, de la scoliose idiopathique, sans compromettre la mobilité des jeunes patients.

BIBLIOGRAPHIE

- [1] C. Nnadi and J. Fairbank, "Scoliosis : a review," *Paediatr. Child Health (Oxford)*., vol. 20, no. 5, pp. 215–220, 2009.
- [2] J. P. Horne, R. Flannery, and S. Usman, "Adolescent Idiopathic Scoliosis: Diagnosis and Management," *Am. Fam. Physician*, vol. 89, no. 3, pp. 193–198, 2014.
- [3] G. Bhavuk and M. Rajesh, "Evolution of spinal instrumentation," in *Mastering Orthopedic Techniques Spine Surgery*, Révisée., New Delhi: Jaypee Brothers Medical Publishers Pvt. Ltd., 2013, pp. 13–17.
- [4] M. Asher and D. Burton, "Adolescent idiopathic scoliosis: natural history and long term treatment effects," *Scoliosis J.*, vol. 1, no. 2, pp. 1–10, 2006.
- [5] J. T. Guille, L. P. D. Andrea, and R. R. Betz, "Fusionless Treatment of Scoliosis," *Orthop. Clin. North Am.*, vol. 38, pp. 541–545, 2007.
- [6] B. Hachem, C. E. Aubin, and S. Parent, "Local Epiphyseal Growth Modulation for the Early Treatment of Progressive Scoliosis: Experimental Validation Using A Porcine Model," *Spine (Phila. Pa. 1976)*., vol. 41, no. 17, pp. E1009–1015, 2016.
- [7] J. Mathis, *Image-Guided Spine Interventions*, 2nd ed. New York: Springer Science+Business Media, 2010.
- [8] A. Middleditch and J. Oliver, *Functional Anatomy of the Spinee*. London: Elsevier, 2010.
- [9] M. Higgins, *Therapeutic Exercise: From Theory to Practice*. F.A. Davis Company, 2011.
- [10] J. C. Boileau, *Grant's atlas of anatomy*, Fifth. Baltimore, 1962.
- [11] A. White and M. Panjabi, *Clinical biomechanics of the spine*, 2nd ed. Philadelphia, 1990.
- [12] R. S. Tulsi, "Growth of the human vertebral column An osteological study," *Acta Anat*, vol. 79, no. 4, pp. 570–580, 1971.
- [13] J. O. Sanders, "Normal growth of the spine and skeletal maturation," *Semin. Spine Surg.*, vol. 27, no. 1, pp. 16–20, 2015.
- [14] M. Driscoll, "Design, optimization, and evaluation of a fusionless device to induce growth modulation and correct spinal curvatures in adolescent idiopathic scoliosis," 2011.

- [15] Y. Wakula, S. Parent, and I. Villemure, “Characterization of in vivo vertebral growth modulation by shape memory alloy staples on a porcine model for the correction of the scoliosis,” Université de Montréal, 2012.
- [16] I. Villemure and I. A. F. Stokes, “Growth plate mechanics and mechanobiology . A survey of present understanding,” *J. Biomech.*, vol. 42, no. 12, pp. 1793–1803, 2009.
- [17] A. L. Ménard, “Étude comparative de différents profils de compression dynamique, et de l’application suivie du retrait subséquent de compression statique versus dynamique sur la croissance osseuse et le disque intervertébral: études in vivo chez le rat,” École Polytechnique de Montréal, 2015.
- [18] K. S. Shim, “Pubertal growth and epiphyseal fusion,” *Ann. Pediatr. Endocrinol. Metab.*, vol. 20, no. 1, pp. 8–12, 2015.
- [19] N. J. Farnum, Cornelia E. Wilsman, “Growth plate cellular function,” in *Skeletal growth and development : clinical issues and basic science advances*, Florida: Honwey-in-the-Hilss, 1997, pp. 203–223.
- [20] V. Der Eerden, M. Karperien, and J. Wit, “Systemic and Local Regulation of the Growth Plate,” *Endocr. Rev.*, vol. 24, no. 6, pp. 782–801, 2003.
- [21] C. Farnum and N. Wilsman, “Effects of distraction and compression on growth plate function. In: Buckwalter,” *Skelet. Growth Dev.*, pp. 517–530.
- [22] F. Rauch, “Bone Growth in Length and Width : The Yin and Yang of Bone Stability,” *J. Musculoskelet Neuronal Interact.*, vol. 5, no. 3, pp. 194–201, 2005.
- [23] I. McCall, E. Galvin, J. P. O’Brien, and W. Park, “Alterations in vertebral growth following prolonged plaster immobilisation,” *Acta Orthop. Scand.*, vol. 52, no. 3, pp. 327–330, 1981.
- [24] M. Sèze and E. Cugy, “Pathogenesis of idiopathic scoliosis: a review,” *Ann. Phys. Rehabil. Med.*, vol. 55, pp. 128–138, 2012.
- [25] I. A. F. Stokes, “Mechanical effects on skeletal growth,” *J. Musculoskelet Neuronal Interact.*, vol. 2, no. 3, pp. 277–280, 2002.
- [26] A. Niehoff, U. Kersting, F. Zaucke, M. M. Morlock, and G. Bruggemann, “Adaptation of

- mechanical, morphological, and biochemical properties of the rat growth plate to dose-dependent voluntary exercise,” *Bone*, vol. 35, no. 4, pp. 899–908, 2004.
- [27] R. G. Erben, “Bone-Labeling Techniques,” in *Handbook of histology methods for bone and cartilage*, Y. An and K. Martin, Eds. Totowa: Humana Press, 2003, pp. 99–106.
- [28] E. Akyuz, J. T. Braun, N. A. Brown, and K. N. Bachus, “Static versus dynamic loading in the mechanical modulation of vertebral growth,” *Spine (Phila. Pa. 1976)*, vol. 25, no. E952–958, 31AD.
- [29] I. A. Stokes, K. C. Clark, C. E. Farnum, and D. D. Aronsson, “Alterations in the growth plate associated with growth modulation by sustained compression or distraction,” *Bone*, vol. 41, no. 2, pp. 197–205, 2007.
- [30] M. Cancel, G. Grimard, D. Thuillard-Crisinel, F. Moldovan, and I. Villemure, “Effects of in vivo static compressive loading on aggrecan and type II and X collagens in the rat growth plate extracellular matrix,” *Bone*, vol. 44, no. 2, pp. 306–315, 2009.
- [31] B. Valteau, G. Grimard, I. Londono, F. Moldovan, and I. Villemure, “In vivo dynamic bone growth modulation is less detrimental but as effective as static growth modulation,” *Bone*, vol. 49, no. 5, pp. 996–1004, 2011.
- [32] A. L. Ménard, G. Grimard, B. Valteau, I. Londono, F. Moldovan, and I. Villemure, “In Vivo Dynamic Loading Reduces Bone Growth Without Histomorphometric Changes of the Growth Plate,” *J. Orthop. Res.*, vol. 32, no. 9, pp. 1129–1136, 2014.
- [33] A. L. Ménard, G. Grimard, I. Londono, F. Beaudry, P. Vachon, F. Moldovan, and I. Villemure, “Bone growth resumption following in vivo static and dynamic compression removals on rats,” *Bone*, vol. 81, pp. 662–668, 2015.
- [34] D. Song, C. Meng, G. Zheng, W. Zhang, R. Zhang, L. Bai, and Y. Zhang, “Effect of staple on growth rate of vertebral growth plates in goat scoliosis,” *Zhongguo Xiu Fu Chong Jian Wai Ke Za Zhi*, vol. 23, no. 1, pp. 72–75, 2009.
- [35] Y. Wakula, S. Paren, and I. Villemure, “Characterization of in vivo vertebral growth modulation by shape memory alloy staples on a porcine model for the correction of scoliosis,” in *Research into Spinal Deformities 7*, C. E. Aubin, I. Stokes, H. Labelle, and A. Moreau, Eds. Montreal: IOS Press, 2010, pp. 224 – 225.

- [36] S. S. Apte and J. Kenwright, "Physeal distraction and cell proliferation in the growth plate," *Bone*, vol. 76, no. 5, pp. 837–843, 1994.
- [37] D. I. Bylski-Austrow, E. J. Wall, D. L. Glos, E. T. Ballard, A. Montgomery, and H. Alvin, "Spinal Hemiepiphysiodesis Decreases the Size of Vertebral Growth Plate Hypertrophic Zone and Cells," *J. Bone Jt. Surg.*, vol. 91, no. 3, pp. 584–593, 2009.
- [38] J. H. Carreau, C. L. Farnsworth, T. Bastrom, N. Bryan, and P. O. Newton, "The modulation of spinal growth with nitinol intervertebral stapling in an established swine model," *J Child Orthop*, vol. 6, no. 3, pp. 241–253, 2012.
- [39] E. Chay, A. Patel, B. Ungar, A. Leung, B. Moal, V. Lafage, J. Farcy, and F. Schwab, "Impact of Unilateral Corrective Tethering on the Histology of the Growth Plate in an Established Porcine Model for Thoracic Scoliosis," *Spine (Phila. Pa. 1976)*, vol. 37, no. 15, pp. 883–889, 2012.
- [40] G. Demirkiran, C. Yilgor, M. Ayvaz, K. Kosemehmetoglu, Kemal Daglioglu, and M. Yazici, "Effects of the Fusionless Instrumentation on the Disks and Facet Joints of the Unfused Segments : A Pig Model," *Pediatr Orthop*, vol. 34, no. 2, pp. 185–193, 2014.
- [41] N. Newell, J. P. Little, A. Christou, M. A. Adams, C. J. Adam, and S. D. Masouros, "Biomechanics of the human intervertebral disc : A review of testing techniques and results," *J. Mech. Behav. Biomed. Mater.*, vol. 69, pp. 420–434, 2017.
- [42] N. Inoue and A. Espinoza, "Biomechanics of intervertebral disc degeneration," *Orthop. Clin. North Am.*, vol. 42, no. 4, pp. 487–499, 2012.
- [43] M. A. Adams and P. J. Roughley, "What is Intervertebral Disc Degeneration, and What Causes It?," *Spine (Phila. Pa. 1976)*, vol. 31, no. 18, pp. 2151–2161, 2006.
- [44] K. Markolf and J. Morris, "The Structural Components Disc of the Intervertebral," *J. Bone Jt. Surg.*, vol. 56-A, no. 4, pp. 675–687, 1974.
- [45] R. J. Moore, "The vertebral end-plate : what do we know?," *Eur Spine J*, vol. 9, pp. 92–96, 2000.
- [46] J. Iatridis, L. Setton, R. Foster, B. Rawlins, M. Weidenbaum, and V. Mow, "Degeneration affects the anisotropic and nonlinear behaviors of human annulus fibrosus in compression,"

- J Biomech*, vol. 31, no. 6, pp. 535–544, 1998.
- [47] S. J. Lipson and H. Muir, “Experimental Intervertebral Disc Degeneration. Morphologic and Proteoglycan Changes Over Time,” *Arthritis Rheum.*, vol. 24, no. 1, pp. 12–21, 1981.
 - [48] A. White and M. Panjabi, *Clinical Biomechanics of the Spine*, 2nd ed. Philadelphia, 1990.
 - [49] J. Iatridis, J. MacLean, P. J. Roughley, and M. Alini, “Effects of Mechanical Loading on Intervertebral Disc Metabolism In Vivo,” *J Bone Jt. Surg*, vol. 88, no. 0 2, pp. 41–46, 2013.
 - [50] I. A. Stokes, C. A. McBride, D. D. Aronsson, and P. J. Roughley, “Metabolic Effects of Angulation, Compression, and Reduced Mobility on Annulus Fibrosis in a Model of Altered Mechanical Environment in Scoliosis,” *Spine Deform.*, vol. 1, no. 3, pp. 161–170, 2013.
 - [51] C. Korecki, J. MacLean, and J. Iatridis, “Dynamic Compression Effects on Intervertebral Disc Mechanics and Biology,” *Spine (phila Pa 1976)*, vol. 33, no. 13, pp. 1403–1409, 2008.
 - [52] A.-L. Ménard, G. Grimard, E. Massol, I. Londoño, F. Moldovan, and I. Villemure, “Static and Dynamic Compression Application and Removal on the Intervertebral Discs of Growing Rats,” *J. Orthop. Res.*, vol. 34, no. 2, pp. 290–298, 2016.
 - [53] C. Korecki, J. MacLean, and J. C. Iatridis, “Characterization of an in vitro intervertebral disc organ culture system,” *Eur Spine J*, vol. 16, no. 7, pp. 1029–1037, 2007.
 - [54] B. A. Walter, C. Korecki, D. Purmessur, P. J. Roughley, A. Michalek, and J. C. Iatridis, “Complex Loading Affects Intervertebral Disc Mechanics and Biology,” *Osteoarthr. Cartil.*, vol. 19, no. 8, pp. 1011–1018, 2011.
 - [55] J. C. Iatridis, P. L. Mente, I. A. F. Stokes, D. D. Aronsson, and M. Alini, “Compression-Induced Changes in Intervertebral Disc Properties in a Rat Tail Model,” *Spine (Phila. Pa. 1976)*, vol. 24, no. 10, pp. 996–1002, 1999.
 - [56] J. C. Iatridis, S. Nicoll, A. Michalek, and B. A. Walter, “Role of biomechanics on intervertebral disc degeneration and regenerative therapies: What needs repairing in the disc and what are promising biomaterials for its repair?,” *Spine J.*, vol. 13, no. 3, pp. 212–

241, 2013.

- [57] E. Acaroglu, J. Iatridis, L. Setton, R. Foster, V. Mow, and M. Weidenbaum, “Degeneration and aging affect the tensile behavior of human lumbar anulus fibrosus,” *Spine (Phila. Pa. 1976)*., vol. 20, no. 24, pp. 2690–2701, 1995.
- [58] I. A. F. Stokes and J. C. Iatridis, “Mechanical Conditions That Accelerate Intervertebral Disc Degeneration : Overload Versus Immobilization,” *Spine (Phila. Pa. 1976)*., vol. 29, no. 23, pp. 2724–2732, 2004.
- [59] A. Fujiwara, T. Lim, H. An, N. Tanaka, C. Jeon, G. Andersson, and V. Haughton, “The effect of disc degeneration and facet joint osteoarthritis on the segmental flexibility of the lumbar spine,” *Spine (Phila. Pa. 1976)*., vol. 25, no. 23, pp. 3036–3044, 2000.
- [60] V. M. Haughton, B. Rogers, M. E. Meyerand, and D. K. Resnick, “Measuring the Axial Rotation of Lumbar Vertebrae in Vivo with MR Imaging,” *Am. J. Neuroradiology*, vol. 23, no. August, pp. 1110–1116, 2002.
- [61] M. A. Adams, D. S. McNally, and P. Dolan, “‘Stress’ Distributions inside intervertebral discs,” *J Bone Jt. Surg*, vol. 78-B, pp. 965–972, 1996.
- [62] F. Zhao, P. Pollintine, B. Hole, P. Dolan, and M. Adams, “Discogenic Origins of Spinal Instability,” *Spine (Phila. Pa. 1976)*., vol. 30, no. 23, pp. 2621–2630, 2005.
- [63] J. A. Janicki and A. Benjamin, “Scoliosis: Review of diagnosis and treatment,” vol. 12, no. 9, pp. 771–776, 2007.
- [64] A. Gibson, F. Altf, Z. Dannawi, and H. Noordeen, “Adolescent idiopathic scoliosis,” *Br. Med. J.*, vol. 346, pp. 1–7, 2013.
- [65] M. R. Konieczny, H. Senyurt, and K. R., “Epidemiology of adolescent idiopathic scoliosis,” *J. Child Orthop*, vol. 7, pp. 3–9, 2013.
- [66] M. N. Choudhry, Z. Ahmad, and R. Verma, “Adolescent Idiopathic Scoliosis,” *Open Orthop. J.*, vol. 10, pp. 143–154, 2016.
- [67] N. Cobetto, “Planification chirurgical pour la correction 3D de la scoliose progressive à l’aide d’un dispositif sans fusion flexible,” 2017.
- [68] F. Hefti, “Pathogenesis and biomechanics of adolescent idiopathic scoliosis (AIS),” *J*

Child Orthop, vol. 7, pp. 17–24, 2013.

- [69] J. Lonstein and J. Carlson, “The prediction of curve progression in untreated idiopathic scoliosis during growth,” *J. bone Jt. Surg.*, vol. 66-A, no. 7, pp. 1061–1071, 1984.
- [70] S. L. Weinstein, L. A. Dolan, J. C. Y. Cheng, A. Danielsson, and J. A. Morcuende, “Adolescent idiopathic scoliosis,” *Lancet*, vol. 371, no. 9623, pp. 1527–1537, 2008.
- [71] G. L. Glancy, “Advances in Idiopathic Scoliosis in Children and Adolescents,” *Adv. Pediatr.*, vol. 54, pp. 55–66, 2007.
- [72] A. J. Danielsson, I. Wiklund, K. Pehrsson, and A. L. Nachemson, “Health-related quality of life in patients with adolescent idiopathic scoliosis : a matched follow-up at least 20 years after treatment with brace or surgery,” *Eur Spine J*, vol. 10, no. 4, pp. 278–288, 2001.
- [73] P. J. Kiely and M. P. Grevitt, “Recent developments in scoliosis surgery,” *Curr. Orthop.*, vol. 22, no. 1, pp. 42–47, 2008.
- [74] T. Maruyama and K. Takeshita, “Surgical treatment of scoliosis: a review of techniques currently applied,” *Scoliosis*, vol. 3, no. 6, pp. 1–6, 2008.
- [75] S. D. Daffner, C. F. Beimesch, and J. C. Wang, “Geographic and Demographic Variability of Cost and Surgical Treatment of Idiopathic Scoliosis,” *Spine (Phila. Pa. 1976)*, vol. 35, no. 11, pp. 1165–1169, 2010.
- [76] E. J. Wall and D. I. Bylski-austrow, “Growth modulation techniques for non-idiopathic early onset scoliosis,” *Non-idiopathic spine Deform. young Child.*, vol. 11, pp. 133–144, 2011.
- [77] B. A. Akbarnia, D. S. Marks, O. Boachie-adjai, A. G. Thompson, and M. A. Asher, “Dual Growing Rod Technique for the Treatment of Progressive Early-Onset Scoliosis A Multicenter Study,” *Spine (Phila. Pa. 1976)*, vol. 30, no. 17, pp. 46–57, 2005.
- [78] S. H. Hershman, J. J. Park, and B. S. Lonner, “Fusionless Surgery for Scoliosis,” *Bull. Hosp. Joint Dis.*, vol. 71, no. 1, pp. 49–53, 2013.
- [79] D. Skaggs, B. Akbarnia, J. Flynn, K. Myung, P. Sponseller, and M. Vitale, “A classification of growth friendly spine implants,” *J Pediatr Orthop*, vol. 34, no. 3, pp. 260–

274, 2014.

- [80] D. I. Bylski-austrow, D. L. Glos, A. C. Bonifas, M. F. Carvalho, M. T. Coombs, and P. F. Sturm, “Flexible growing rods : a pilot study to determine if polymer rod constructs may provide stability to skeletally immature spines,” *Scoliosis*, vol. 10, no. Suppl 2, pp. 2–4, 2015.
- [81] R. McCarthy, S. Luhmann, L. Lenke, and F. McCullough, “The Shilla growth guidance technique for early-onset spinal deformities at 2-year follow-up: a preliminary report,” *J Pediatr Orthop*, vol. 34, no. 1, pp. 1–7, 2014.
- [82] D. D. Aronsson and I. A. F. Stokes, “Nonfusion treatment of adolescent idiopathic scoliosis by growth modulation and remodeling,” *J Pediatr Orthop*, vol. 31, pp. 1–19, 2012.
- [83] R. Betz, J. Kim, L. D’Andrea, M. Mulcahe, R. Balsara, and D. Clements, “An innovative technique of vertebral body stapling for the treatment of patients with adolescent idiopathic scoliosis: a feasibility, safety, and utility study.,” *Spine (Phila. Pa. 1976)*., vol. 28, no. 20, pp. 255–265, 2003.
- [84] R. R. Betz, A. Ranade, A. F. Samdani, R. Chafetz, L. P. D’Andrea, J. P. Gaughan, J. Asghar, H. Grewal, and M. J. Mulcahey, “Vertebral Body Stapling. A Fusionless Treatment Option for a Growing Child With Moderate Idiopathic Scoliosis,” *Spine (Phila. Pa. 1976)*., vol. 35, no. 2, pp. 169–176, 2010.
- [85] C. H. Crawford and L. G. Lenke, “Growth modulation by means of anterior tethering resulting in progressive correction of juvenile idiopathic scoliosis: A case report,” *J. Bone Jt. Surg.*, vol. 92, no. 1, pp. 202–209, 2010.
- [86] A. Samdani, R. Ames, J. Kimball, J. Pahys, H. Grewal, G. J. Pelletier, and R. R. Betz, “Anterior Vertebral Body Tethering for idiopathic scoliosis,” *Spine (Phila. Pa. 1976)*., vol. 39, no. 20, pp. 1688–1693, 2014.
- [87] N. Cobetto, C. E. Aubin, and S. Parent, “Surgical planning and follow-up of anterior vertebral body tethering in pediatric idiopathic scoliosis using a patient-specific finite element model integrating growth modulation,” (*in Press. Spine Deform.*, 2017.
- [88] T. H. Smit, “The use of a quadruped as an in vivo model for the study of the spine –

- biomechanical considerations,” *Eur Spine J*, vol. 11, pp. 137–144, 2002.
- [89] I. Busscher, J. J. W. Ploegmakers, G. J. Verkerke, and A. G. Veldhuizen, “Comparative anatomical dimensions of the complete human and porcine spine,” *Eur Spine J*, vol. 19, pp. 1104–1114, 2010.
 - [90] E. Schmid, C. E. Aubin, A. Moreau, J. Sarwark, and S. Parent, “A novel fusionless vertebral physal device inducing spinal growth modulation for the correction of spinal deformities,” *Eur Spine J*, vol. 17, no. 10, pp. 1329–1335, 2008.
 - [91] M. Driscoll, C. E. Aubin, A. Moreau, Y. Wakula, J. Sarwark, and S. Parent, “Spinal growth modulation using a novel intravertebral epiphyseal device in an immature porcine model,” *Eur Spine J*, vol. 21, no. 1, pp. 138–144, 2012.
 - [92] M. Driscoll, C. E. Aubin, A. Moreau, Y. Wakula, S. Amini, and S. Parent, “Novel Hemi-Staple for the Fusionless Correction of Pediatric Scoliosis. Influence on Intervertebral Disks and Growth Plates in a Porcine Model,” *Clin Spine Surg*, vol. 29, no. 9, pp. 457–464, 2016.
 - [93] K. J. Hunt, J. T. Braun, and B. A. Christensen, “The Effect of Two Clinically Relevant Fusionless Scoliosis Implant Strategies on the Health of the Intervertebral Disc. Analysis in an Immature Goat Model,” *Spine (Phila. Pa. 1976)*, vol. 35, no. 4, pp. 371–377, 2010.
 - [94] I. A. Stokes and J. P. LAIBLE, “Three-dimensional osseo-ligamentous model of the thorax representing initiation of scoliosis by asymmetric growth,” *Biomechanics*, vol. 23, no. 6, pp. 589–595, 1990.
 - [95] I. Villemure, C. E. Aubin, J. Dansereau, and H. Labelle, “Simulation of Progressive Deformities in Adolescent Idiopathic Scoliosis Using a Biomechanical Model Integrating Vertebral Growth Modulation,” *J. Biomed. Eng.*, vol. 124, pp. 784–790, 2002.
 - [96] M. Driscoll, C. E. Aubin, A. Moreau, I. Villemure, and S. Parent, “The role of spinal concave-convex biases in the progression of idiopathic scoliosis,” *Eur. Spine J*, vol. 18, no. 2, pp. 180–187, 2009.
 - [97] J. Clin, C. E. Aubin, A. Sangole, H. Labelle, and S. Parent, “Correlation between immediate in-brace correction and biomechanical effectiveness of brace treatment in adolescent idiopathic scoliosis,” *Spine (Phila. Pa. 1976)*, vol. 35, no. 18, pp. 1706–1713,

2010.

- [98] D. Gignac, C. E. Aubin, J. Dansereau, and H. Labelle, "Optimization method for 3D bracing correction of scoliosis using a finite element model," *Eur. Spine J.*, vol. 9, no. 3, pp. 185–190, 2000.
- [99] B. Hachem, "Porcine spine finite element model of progressive experimental scoliosis and assessment of a new dual-epiphyseal growth modulating implant," École Polytechnique de Montréal, 2016.
- [100] M. Driscoll, H. Labelle, and S. Parent, "Development of a Detailed Volumetric Finite Element Model of the Spine to Simulate Surgical Correction of Spinal Deformities," *Biomed Res. Int.*, vol. 2013, pp. 1–6, 2013.
- [101] I. Villemure, C. E. Aubin, J. Dansereau, and H. Labelle, "Biomechanical simulations of the spine deformation process in adolescent idiopathic scoliosis from different pathogenesis hypotheses," *Eur Spine J.*, vol. 13, pp. 83–90, 2004.
- [102] A. Huynh, C. E. Aubin, P. Mathieu, and H. Labelle, "Simulation of progressive spinal deformities in Duchenne muscular dystrophy using a biomechanical model integrating muscles and vertebral growth modulation," *Clin. Biomech.*, vol. 22, no. 4, pp. 392–399, 2007.
- [103] H. Schmidt, A. Kettler, F. Heuer, U. Simon, L. Claes, and H. J. Wilke, "Intradiscal Pressure, Shear Strain, and Fiber Strain in the Intervertebral Disc Under Combined Loading," *Spine (Phila. Pa. 1976)*, vol. 32, no. 7, pp. 748–755, 2007.
- [104] A. Å. Rohlmann, T. Zander, M. Rao, and G. Bergmann, "Realistic loading conditions for upper body bending," *J. Biomech.*, vol. 42, pp. 884–890, 2009.
- [105] O. A. Abolaeha, J. Weber, and L. T. Ross, "Finite element simulation of a scoliotic spine with periodic adjustments of an attached growing rod," *Conf. Proc. Annu. Int. Conf. IEEE Eng. Med. Biol. Soc. IEEE Eng. Med. Biol. Soc. Annu. Conf.*, vol. 2012, pp. 5781–5785, 2012.
- [106] J. P. Little, M. T. Izatt, R. D. Labrom, G. N. Askin, and C. J. Adam, "An FE investigation simulating intra-operative corrective forces applied to correct scoliosis deformity An FE investigation simulating intra-operative corrective forces applied to correct scoliosis

- deformity,” *Scoliosis*, vol. 8, no. 9, pp. 1–13, 2013.
- [107] A. Agarwal, A. K. Agarwal, A. Jayaswal, and V. K. Goel, “Effect of Distraction Force on Growth and Biomechanics of the Spine : A Finite Element Study on Normal Juvenile Spine With Dual Growth Rod Instrumentation,” *Spine Deform.*, vol. 2, no. 4, pp. 260–269, 2014.
- [108] J. Henao, C. E. Aubin, H. Labelle, and P. Arnoux, “Patient-specific finite element model of the spine and spinal cord to assess the neurological impact of scoliosis correction : preliminary application on two cases with and without intraoperative neurological complications,” *Comput. Methods Biomech. Biomed. Engin.*, vol. 19, no. 8, pp. 901–910, 2015.
- [109] C. Vergari, G. Ribes, B. Aubert, C. Adam, L. Miladi, B. Ilharreborde, K. Abelin-genevois, P. Rouch, and W. Skalli, “Evaluation of a Patient-Specific Finite-Element Model to Simulate Conservative Treatment in Adolescent Idiopathic Scoliosis,” *Spine Deform.*, vol. 3, no. 1, pp. 4–11, 2015.
- [110] N. Cobetto, S. Parent, and C. E. Aubin, “3D correction over 2 years with anterior vertebral body growth modulation: a finite element analysis of screw positioning, cable tensioning and postoperative functional activities,” *Clin. Biomech.*, vol. 51, no. 2018, pp. 26–33, 2018.
- [111] P. Lafortune, C. E. Aubin, H. Boulanger, I. Villemure, K. M. Bagnall, and A. Moreau, “Biomechanical simulations of the scoliotic deformation process in the pinealectomized chicken: a preliminary study,” *Scoliosis*, vol. 2, no. 1, p. 16, 2007.
- [112] B. Kumar, D. I. Bylski-Austrow, and Y. Liu, “Finite element model of spinal hemiepiphysiodesis: effect of contact conditions, initial conditions, and growth,” *Stud Heal. Technol Inf.*, vol. 176, pp. 99–103, 2012.
- [113] V. V Upasani, C. L. Farnsworth, R. C. Chambers, T. P. Bastrom, G. M. Williams, R. L. Sah, K. Masuda, and P. O. Newton, “Intervertebral Disc Health Preservation After Six Months of Spinal Growth Modulation,” *J. Bone Jt. Surg.*, vol. 93, pp. 1408–1416, 2011.
- [114] P. O. Newton, C. L. Farnsworth, F. D. Faro, A. T. Mahar, T. R. Odell, F. Mohamad, E. Breisch, K. Fricka, V. V Upasani, and D. Amiel, “Spinal Growth Modulation With an

- Anterolateral Flexible Tether in an Immature Bovine Model Disc Health and Motion Preservation,” vol. 33, no. 7, pp. 724–733, 2008.
- [115] J. Liu, Z. Li, J. Shen, and X. Xue, “Spinal growth modulation with posterior unilateral elastic tether in immature swine model,” *Spine J.*, vol. 15, no. 1, pp. 138–145, 2015.
- [116] J. Rutges, R. Duit, J. Kummer, J. Bekkers, F. Oner, R. Castelein, W. Dhert, and L. Creemers, “A validated new histological classification for intervertebral disc degeneration,” *Osteoarthr. Cartil.*, vol. 21, pp. 2039–2047, 2013.
- [117] M. Driscoll, C. E. Aubin, A. Moreau, Y. Wakula, S. Amini, and S. Parent, “Novel Hemi-Staple for the Fusionless Correction of Pediatric Scoliosis Influence on Intervertebral Disks and Growth Plates in a Porcine Model,” *Clin Spine Surg*, vol. 29, no. 9, pp. 457–464, 2016.
- [118] S. E. Gullbrand, N. R. Malhotra, T. P. Schaer, Z. Zawacki, T. John, J. R. Bendigo, A. H. Milby, G. R. Dodge, J. Edward, D. M. Elliott, R. L. Mauck, and L. J. Smith, “A Large Animal Model that Recapitulates the Spectrum of Human Intervertebral Disc Degeneration Sarah,” *Osteoarthr. Cartil.*, vol. 25, no. 1, pp. 146–156, 2018.
- [119] Y. Zhang, S. Drapeau, H. An, D. Markova, B. Lenart, and G. Anderson, “Histological features of the degenerating intervertebral disc in a goat disc-injury model,” *Spine (phila Pa 1976)*, vol. 36, no. 19, pp. 1519–1527, 2012.
- [120] M. Alini, S. M. Eisenstein, K. Ito, C. Little, A. A. Kettler, K. Masuda, J. Melrose, J. Ralphs, I. Stokes, and H. Joachim, “Are animal models useful for studying human disc disorders/ degeneration ?,” *Eur Spine J*, vol. 17, no. 1, pp. 2–19, 2008.

ANNEXE A – RÉSULTATS DES ANALYSES HISTOLOGIQUES POUR LE SEGMENT ADJASCENT

Les résultats obtenus au niveau adjacent (vertèbres T11 et T12 et le DIV correspondant) sont présentés dans cette section pour les analyses histologiques.

Taux de croissance moyenne (TCM) :

Dans la Figure 7-1, on présente les résultats du TCM (AGR en anglais) pour les vertèbres T11 et T12. Comme l'on peut voir, la Dif-R1R3 trouvée pour les deux groupes (expérimental et contrôle) est du même ordre que celle trouvée pour le groupe contrôle au niveau testé (T7-T8-T9). Par ailleurs, aucune différence significative n'a été relevée entre ces deux groupes pour la Dif-R1R3.

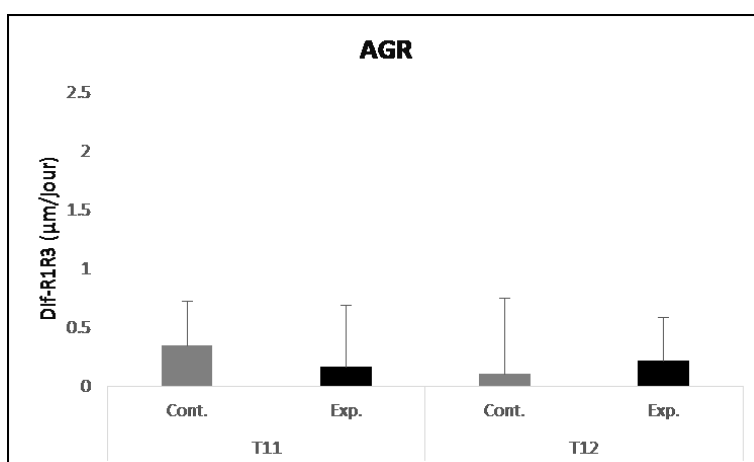


Figure 0-1. Différence du taux de croissance moyen entre les régions 1 et 3 (Dif-R1R3) pour le groupe contrôle (cont.) et expérimental (exp.). AGR : taux de croissance moyen (sigles en anglais).

Analyses histomorphométriques :

Dans les Figure 7-2 et 7-3, on présente les résultats obtenus pour les analyses de la zone proliférative, ainsi que ceux de la zone hypertrophique de la plaque de croissance. Aucune différence significative n'a été observée pour la Dif-R1R3 de ces paramètres.

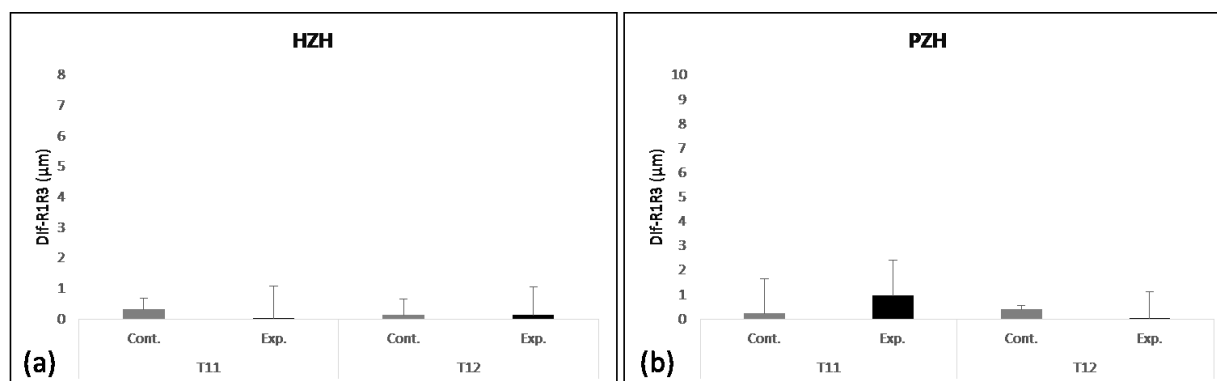


Figure 0-2. Dif-R1R3 de l'épaisseur moyenne de la zone (a) hypertrophique (HZH, pour ces sigles en anglais) et (b) proliférative (PZH, pour ces sigles en anglais). Aucune différence significative n'a été observée.

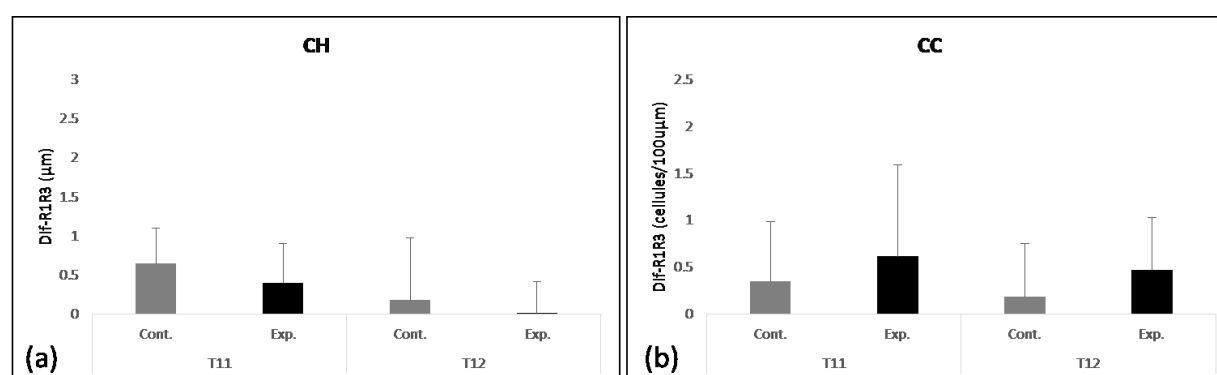


Figure 0-3. Dif-R1R3 (a) de la hauteur de cellules hypertrophiques (CH, pour ces sigles en anglais), et (b) du nombre de chondrocytes par colonne dans la zone proliférative (CC, pour ces sigles en anglais). Aucun changement significatif n'a été trouvé dans ces analyses.

Disque intervertébral :

La Figure 7-4 présente les résultats de l'analyse avec l'échelle de Rutges pour les disques des niveaux adjacents. Comme l'on peut voir, 71% les DIVs du groupe expérimental ont présenté une dégénérescence légère dans la région 3, tandis que 29% étaient sains. En ce qui concerne la région 1, aucun signe de dégénérescence n'a été observé. Pour les DIVs du groupe contrôle, 66.7% des DIVs étaient sains, alors que 33.3% des DIVs avaient une dégénérescence légère dans les deux régions.

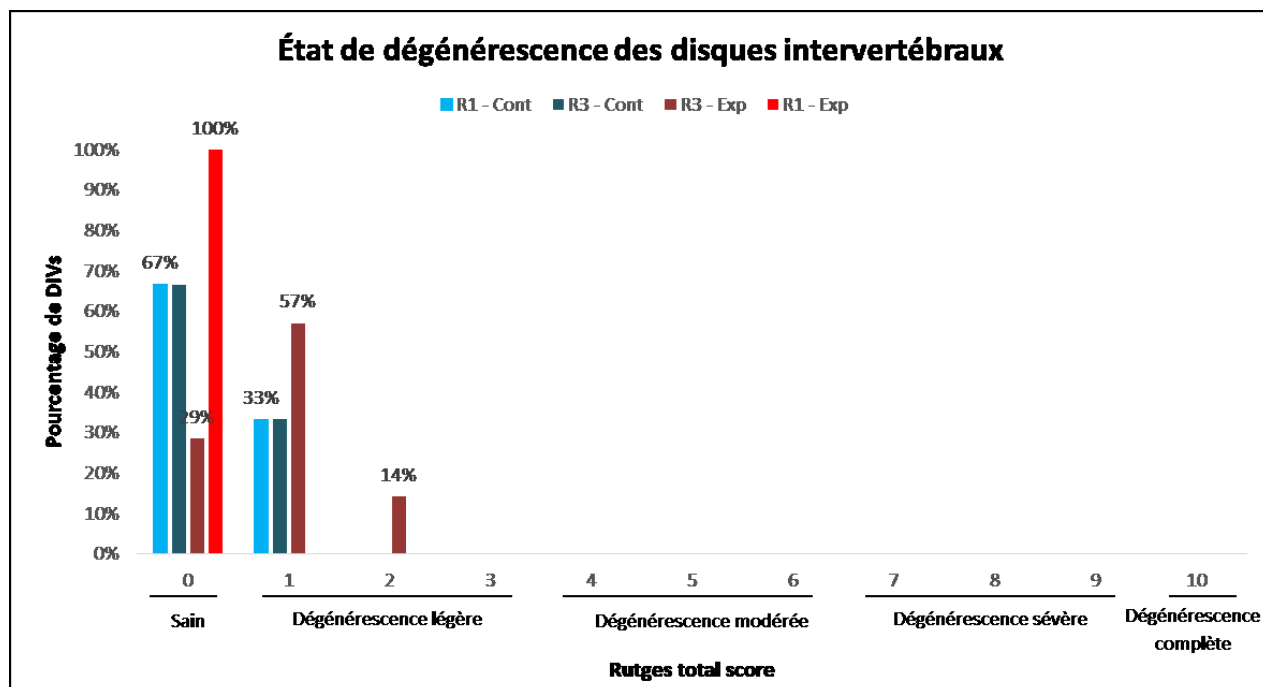


Figure 0-4. Résultats de l'analyse histologique de notation de Rutges pour les DIVs du segment adjacent (T11-T12). Tous les disques de ces niveaux étaient sains, ou présentent une dégénérescence légère.

ANNEXE B – AJUSTEMENT DE LA GÉOMÉTRIE D'UN MODÈLE PAR ÉLÉMENTS FINIS DU RACHIS PORCIN

Le développement des nouveaux implants sans fusion pour le traitement de la scoliose idiopathique est un processus long et coûteux, notamment au stade des essais sur les animaux, avant de pouvoir passer aux essais cliniques. En conséquence, un modèle par éléments finis paramétrique d'une colonne vertébrale porcine (MEF) ostéo-ligamenteuse contenant aussi sa cage thoracique correspondante, ainsi que les PCs épiphysaires, a été développé [99]. Ce modèle peut aider à la conception et à l'évaluation pré-clinique de nouveaux implants pour tester leur efficacité avant même de les implanter dans des animaux. Néanmoins, un processus robuste de validation doit se faire afin que ce modèle puisse être exploitable. Avant de commencer avec ce processus de validation avec les résultats expérimentaux de la nouvelle agrafe intravertébral, un ajustement de la géométrie des vertèbres du modèle doit se faire. Cet ajustement cherche à permettre au modèle de reproduire les observations expérimentales, représentant adéquatement le diamètre vertébral du rachis porcine utilisé pour tester l'agrafe intravertébrale.

Ajustement de la géométrie du modèle :

La géométrie de ce rachis porcine a été mesurée à partir d'images de μ CT prises à la fin de l'étude avec l'implant sur les vertèbres du groupe contrôle [6]. Ensuite, à l'aide du logiciel ImageJ, le diamètre des vertèbres a pu être mesuré en pixels, et avec l'information du μ CT, il a été possible de calculer cette longueur en μm (1 pixel correspond à $17.48 \mu\text{m}$). La mesure du diamètre sur les μ CTs a été faite pour les vertèbres T7, T8 et T9. Le ratio entre le diamètre de ces vertèbres dans le modèle et le diamètre mesuré a ensuite été calculé, et c'est avec ce ratio que la géométrie a été mise à l'échelle. Seul le diamètre des vertèbres a été mis à jour dans le MEF afin de garder le même rapport vertèbre/implant que dans les expériences, car c'est un paramètre qui influence les résultats du modèle. La géométrie de l'implant a été créée lors du développement de l'implant et est la même dans les deux cas. Cette mise à l'échelle a été faite via une actualisation des coordonnées avec l'utilisation du logiciel Matlab® comme suit : les nœuds de chaque vertèbre, disque intervertébral et plaques de croissance ont été identifiés sur Matlab®, et le rayon de ces derniers (dans des coordonnées polaires) a été augmenté avec le ratio calculé, en modifiant les coordonnées des nœuds. Dans le but de ne pas affecter les autres éléments de la géométrie

(attachements des ligaments et de la cage thoracique), le nœud le plus postérieur de chaque élément modifié est demeuré fixe, et ce sont donc les autres nœuds qui ont été actualisés en conséquence (Figure 8-1).

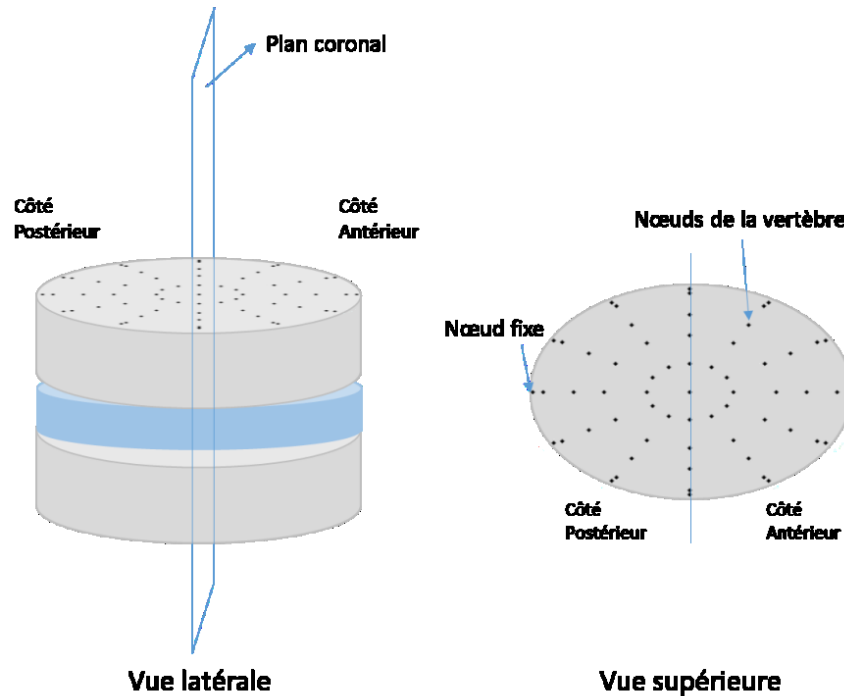


Figure 0-1. Représentation des nœuds composant une vertèbre dans le MEF. Le nœud postérieur demeure fixe afin de ne pas affecter l'attachement des ligaments et de la cage thoracique.

Dans la Figure 8-2 on peut voir l'ajustement du rayon de la vertèbre dans le modèle. Il a été augmenté d'un facteur de 1.43 (ratio entre le diamètre vertébral du modèle et celui des expériences), en laissant le nœud postérieur fixe.

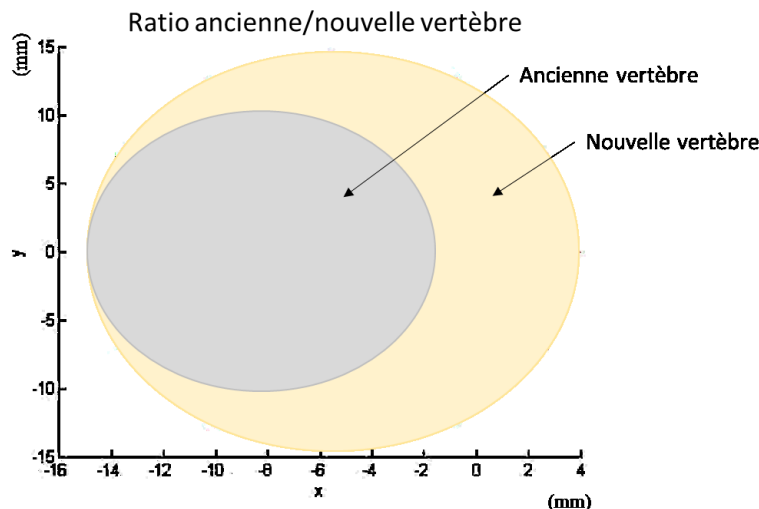


Figure 0-2. Ratio du nouveau/ancien rayon des vertèbres. Vue supérieure. Le rayon ancien correspond à celui initial du MEF, et le nouveau à celui du modèle porcin expérimentalement testée.

Cependant, au moment de l'ajustement de la géométrie des vertèbres du modèle, la géométrie de l'implant a été inévitablement modifiée, car le contact vertèbre/implant est un contact fixe (les deux géométries ont des nœuds communs). Ce contact fixe ne permet pas d'ajuster la géométrie des vertèbres sans modifier la géométrie de l'implant, empêchant donc d'avoir le même ratio vertèbre/implant que pendant les expériences. Ceci limite la comparaison des résultats simulés avec ceux expérimentaux. En conséquence, afin de reproduire les observations locales et globales avec l'agrafe intravertébrale et de permettre un ajustement du modèle sans pour autant modifier la géométrie de l'implant, ce contact vertèbre/implant devrait être modifié. Un contact surface-surface serait, par exemple, un bon candidat pour mieux représenter la situation réelle expérimentale, qui présente un contact moins rigide. Suite à la modification de ce contact, le processus de validation du modèle pourrait se poursuivre avec l'approche V&V40 de l'ASME. Cette validation sera mise en application avec l'utilisation des données expérimentales de l'agrafe intravertébrale, en compagnie des données supplémentaires d'un autre implant sans fusion testé *in vivo*. Une fois cette démarche complétée, le MEF pourrait être utilisé comme une plateforme de conception de nouveaux implants sans fusion basés sur la compression.